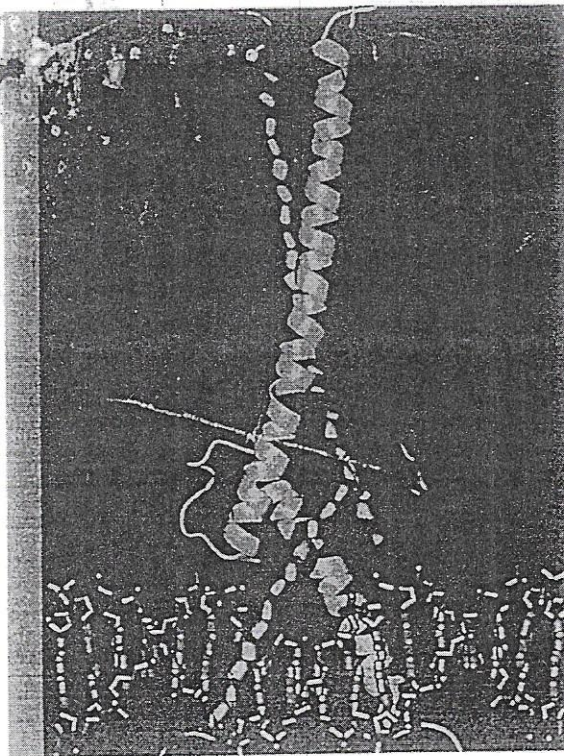


# 2

Johnny Varqa



## Las bases químicas de la vida

- 2.1 Enlaces covalentes
- 2.2 Enlaces no covalentes
- 2.3 Ácidos, bases y amortiguadores
- 2.4 La naturaleza de las moléculas biológicas
- 2.5 Cuatro tipos de moléculas biológicas
- 2.6 La formación de estructuras macromoleculares complejas

### Perspectiva humana:

Radicales libres como causa de envejecimiento

El plegamiento anormal de proteínas puede tener consecuencias letales

### Tras experimentales:

Chaperonas: ayudan a las proteínas a llegar su estado plegado apropiado

Este capítulo comienza con un breve examen de las bases atómicas de la materia, un tema que parece no tener sitio en un libro de biología. No obstante, la vida se basa en las propiedades de los átomos y está regulada por los mismos principios de la química y física que todos los demás tipos de materia. El nivel de organización celular está a sólo un pequeño paso del nivel atómico, como se evidenciará cuando se examine la importancia del movimiento de unos cuantos átomos de una molécula durante actividades como la contracción muscular o el transporte de sustancias a través de las membranas celulares. Las propiedades de las células y sus organelos son consecuencia directa de las actividades de las moléculas con las que están formadas. Considérese un proceso como la división celular, que puede seguirse con detalle bajo un microscopio óptico simple. Por ejemplo, para comprender las actividades que ocurren durante la división de una célula, es necesario conocer las interacciones entre el DNA y las moléculas de proteína que hacen que los cromosomas se condensen en paquetes cilíndricos capaces de dividirse en dos células; la construcción molecular de los microtúbulos que contienen proteína y les permite desarmarse en cierto momento y ensamblarse de nuevo al momento siguiente en un punto distinto de la célula, y las propiedades de las moléculas de lípidos que hacen que la membrana celular externa sea deformable para que se invagine al centro de la célula y la divida en dos. Es imposible incluso empezar a comprender la función celular sin un conocimiento razonable de las estructuras y propiedades de los principales tipos de moléculas biológicas. Este es el objetivo del capítulo: presentar la información necesaria sobre la química de la vida para permitir al lector comprender las bases de la vida. Se comenzará con la consideración de los tipos de enlaces que pueden formar los átomos entre sí. ■

*Un complejo formado entre dos macromoléculas diferentes. Una porción de una molécula de DNA (mostrada en azul) forma un complejo con una proteína integrada por dos subunidades polipeptídicas, una en rojo y la otra en amarillo. Las partes de la proteína que se insertan en los surcos del DNA reconocieron y se unieron a una secuencia específica de nucleótidos en la molécula de ácido nucleico. (CORTESÍA DE A.R. FERRÉ-D'AMARÉ Y STEPHEN K. BURLEY.)*



## 2.1 ENLACES COVALENTES

Los átomos que conforman una molécula están unidos por enlaces covalentes, en los que pares de átomos comparten pares de electrones. La formación de un enlace covalente entre dos átomos está regulada por el principio fundamental de que un átomo es más estable cuando la capa más externa de electrones está completa. Por consiguiente, el número de enlaces que un átomo puede formar depende del número de electrones que necesita para llenar el nivel más externo.

La figura 2-1 presenta la estructura de varios átomos. La capa externa (y única) de un átomo de hidrógeno o uno de helio se llena cuando tiene dos electrones; los orbitales externos de los otros átomos de la figura 2-1 se llenan con ocho electrones. Por tanto, un átomo de oxígeno, con seis electrones en la capa externa, puede llenarlo si se combina con dos átomos de hidró-

geno, con lo que se forma una molécula de agua. El oxígeno se une con cada átomo de hidrógeno mediante un enlace covalente sencillo (indicado como H-O-H). Cada enlace covalente se acompaña de una energía que debe reabsorberse en algún momento.

La energía necesaria para dividir los enlaces C-C o C-O es bastante grande, casi siempre, kilocalorías por mol (kcal/mol)<sup>1</sup> de moléculas, y estos enlaces se mantienen estables en casi todas las condiciones.

En muchos casos, dos átomos pueden unirse por los que se comparten más de un par de electrones. Si se comparten dos pares de electrones, como ocurre en el oxígeno ( $O_2$ ), el enlace covalente es un *enlace doble*, y si se comparten tres pares de electrones (como en el nitrógeno molecular,  $N_2$ ), es un *enlace triple*. No se sabe que existan enlaces cuádruples. El tipo de enlace entre los átomos tiene consecuencias importantes para las propiedades físicas y químicas de las sustancias.

<sup>1</sup>Una caloría es la cantidad de energía térmica requerida para aumentar en 1°C la temperatura de 1 g de agua. Una kilocaloría (kcal) es igual a 1 000 calorías (o una Caloría grande). Además de las calorías, la energía también puede expresarse en Julios, que es un término que se usaba antes para medir la energía en forma de trabajo. Una kilocaloría equivale a 4 186 Julios. Por el contrario, 1 Julio = 0.239 calorías. Una mola es igual a  $6 \times 10^{23}$  moléculas (número de Avogadro). Una mola de una sustancia es su peso molecular expresado en gramos.

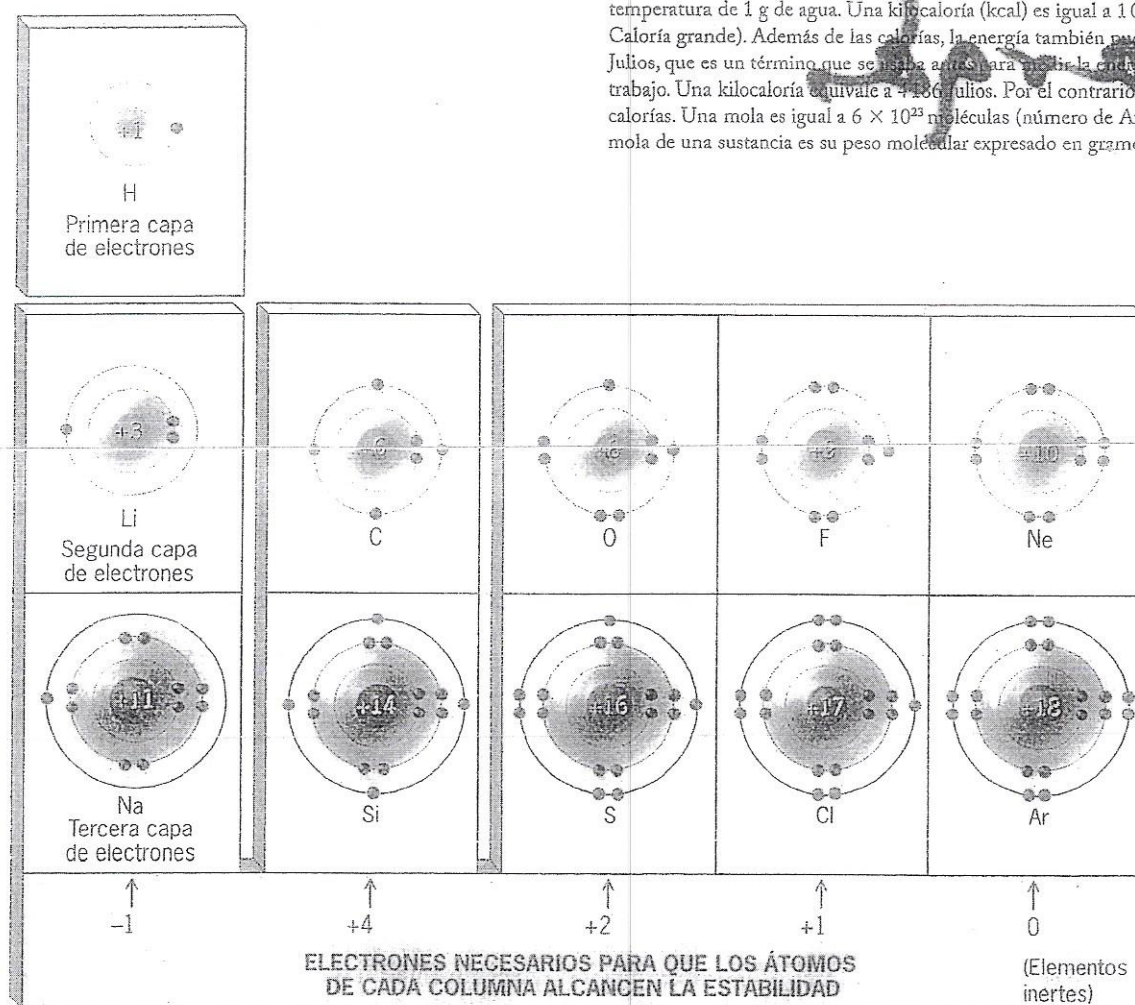


FIGURA 2-1 Representación de la disposición de electrones en un número de átomos comunes. Los electrones se encuentran alrededor del núcleo del átomo en "nubes" u *orbitales*, definidos de manera general por sus límites, que pueden tener una forma esférica o de pesa. Cada orbital contiene un máximo de dos electrones, razón por la cual los electrones (puntos oscuros en la figura) se agrupan en pares. La capa más interna contiene un solo orbital (por tanto, dos electrones), la segunda capa tiene cuatro orbitales (ocho electrones), la tercera también tiene cuatro orbitales, etc. El número de electrones de la capa externa determina las propiedades

químicas de un elemento. Los átomos con un número similar de electrones en la capa externa tienen propiedades similares. Por ejemplo, el litio (Li) y el sodio (Na) poseen un electrón en la capa externa y ambos son metales muy reactivos. Los átomos de carbono (C) y silicio (Si) pueden unirse con cuatro átomos diferentes. Sin embargo, por su tamaño un átomo de carbono puede unirse con otros átomos de carbono y crear moléculas orgánicas de cadena larga, mientras que el silicio es incapaz de formar moléculas comparables. El neón (Ne) y el argón (Ar) tienen completa su capa externa, lo que los hace apenas reactivos; se conocen como gases inertes.

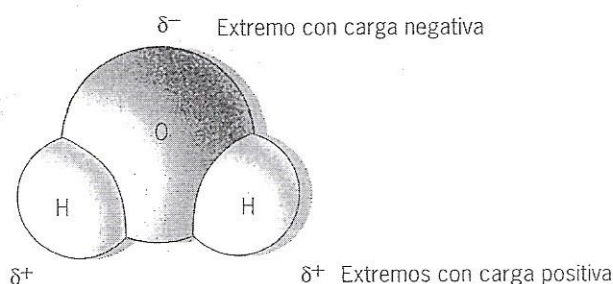


eterminar las formas de las moléculas. Por ejemplo, los átomos unidos por un enlace sencillo pueden rotar uno en relación con el otro, mientras que los átomos con enlaces dobles (o triples) carecen de esta posibilidad. Como se ilustra en la figura 6-6, los enlaces dobles pueden funcionar como centros captadores de energía, impulsan procesos vitales como la respiración y la fotosíntesis.

Cuando los átomos del mismo elemento se unen entre sí, como en  $H_2$ , los pares de electrones de la capa exterior se comparten por igual entre los dos átomos unidos. Sin embargo, cuando se establece un enlace covalente entre dos átomos desiguales, el núcleo con carga positiva de un átomo ejerce una mayor fuerza de atracción sobre los electrones externos que el otro. Por consiguiente, los electrones compartidos tienden a localizarse más cerca del átomo con la mayor fuerza de atracción, o sea, el **átomo más electronegativo**. Entre los átomos presentes con mayor frecuencia en las moléculas biológicas, el nitrógeno y el oxígeno tienen una fuerza electronegativa importante.

### Moléculas polares y no polares

Examiné una molécula de agua. El único átomo de oxígeno del agua atrae electrones con mucha más fuerza que los átomos de hidrógeno. Como resultado, se dice que los enlaces O—H de una molécula de agua están *polarizados*, de manera que uno de los átomos tiene una carga negativa parcial y el otro una carga positiva parcial. Por lo general, esto se indica de la siguiente manera:

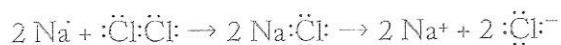


Las moléculas como el agua, que tienen una distribución asimétrica de la carga (o *dipolos*) se denominan moléculas **polares**. Las moléculas polares de importancia biológica contienen uno o más átomos electronegativos, casi siempre O, N y/o S. Las moléculas que carecen de átomos electronegativos y enlaces muy polarizados, como las formadas sólo por átomos de carbono e hidrógeno, se conocen como **no polares**. La presencia de enlaces muy polarizados es crucial para determinar la reactividad de las moléculas. Las moléculas grandes no polares, como las ceras y grasas, son relativamente inertes. Algunas de las moléculas de mayor interés biológico, incluidas proteínas y fosfolípidos, contienen regiones polares y no polares, que se comportan en forma muy distinta.

### Ionización

Algunos átomos tienen tanta electronegatividad que pueden capturar electrones de otros átomos durante una reacción química. Por ejemplo, cuando los elementos sodio (un metal de color plateado) y cloro (un gas tóxico) se mezclan, el electrón único en

la capa externa de cada átomo de sodio migra al átomo de cloro, deficiente en electrones. Como resultado, estos dos átomos se transforman en iones con carga.



Como el ion cloro tiene un electrón adicional (en relación con el número de protones en su núcleo), tiene carga negativa ( $\text{Cl}^-$ ) y se denomina **anión**. El átomo de sodio, que perdió un electrón, queda con una carga positiva adicional ( $\text{Na}^+$ ) y se conoce como **catión**. Cuando se presentan en cristales, estos dos iones forman cloruro de sodio, o sal de mesa.

Los iones  $\text{Na}^+$  y  $\text{Cl}^-$  mostrados antes son relativamente estables porque sus capas electrónicas externas están completas. Una disposición distinta de los electrones dentro de un átomo puede producir una especie muy reactiva, un *radical libre*. La estructura de los radicales libres y su importancia en la biología son el tema de la sección Perspectiva humana.

### REVISIÓN

1. Los átomos de oxígeno tienen ocho protones en el núcleo, ¿cuántos electrones tienen? ¿Cuántos orbitales existen en la capa electrónica interna? ¿Cuántos electrones más puede aceptar la capa externa antes de llenarse?
2. Comparar: un átomo de sodio y un ion de sodio; un enlace doble y uno triple; un átomo con electronegatividad débil y otro con electronegatividad fuerte; la distribución electrónica alrededor de un átomo de oxígeno unido con otro átomo de oxígeno y la de un átomo de oxígeno unido con dos átomos de hidrógeno.

## 2.2 ENLACES NO COVALENTES

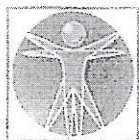
Los enlaces covalentes son enlaces fuertes entre átomos que conforman una molécula. Las interacciones entre las moléculas (o entre distintas partes de una molécula biológica grande) están reguladas por diversos enlaces más débiles llamados enlaces no covalentes. Los **enlaces no covalentes** no dependen de electrones compartidos, sino de fuerzas de atracción entre átomos con carga contraria. Los enlaces no covalentes individuales son débiles (alrededor de 1 a 5 kcal/mol) y, por tanto, son fáciles de romper y deformar. Como resulta evidente en todo este libro, esta característica permite que los enlaces no covalentes medien las interacciones dinámicas entre moléculas en la célula.

Aunque los enlaces no covalentes son débiles, cuando muchos de ellos actúan en concierto, como ocurre entre dos cadenas de una molécula de DNA o entre distintas partes de una proteína grande, sus fuerzas de atracción son aditivas. Consideradas como un todo, producen una estructura muy estable. Se revisarán varios tipos de enlaces no covalentes que son importantes en las células.

### Enlaces iónicos: atracciones entre átomos con carga

Un cristal de sal de mesa se mantiene unido por atracción electrostática entre el  $\text{Na}^+$  con carga positiva y el  $\text{Cl}^-$  con carga negativa. Este tipo de atracción entre componentes cargados se



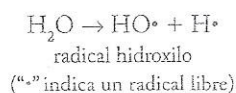


## PERSPECTIVA HUMANA

## Radicales libres como causa de envejecimiento

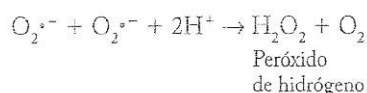
Muchos biólogos creen que el envejecimiento deriva de la acumulación gradual de daño en los tejidos del cuerpo. Es probable que el daño más destructivo ocurra en el DNA. Las alteraciones en el DNA generan mensajes genéticos erróneos que promueven el deterioro celular gradual. ¿Cómo ocurre el daño celular y por qué debe ocurrir con más rapidez en un animal con vida más corta, como un chimpancé, que en un ser humano? Es posible que la respuesta se encuentre a nivel atómico.

Los átomos se estabilizan cuando sus cubiertas se llenan con electrones. Las capas electrónicas están formadas de orbitales, cada uno de los cuales puede contener un máximo de dos electrones. Los átomos o moléculas que contienen orbitales con un solo electrón tienden a ser muy inestables, se les llama radicales libres. Los radicales libres pueden formarse cuando un enlace covalente se rompe, de manera que cada parte conserva la mitad de los electrones compartidos, o pueden formarse cuando un átomo o molécula acepta un solo electrón transferido durante una reacción de oxidación-reducción. Por ejemplo, el agua puede convertirse en radicales libres cuando se expone a radiación solar:



Los radicales libres son muy reactivos y capaces de producir alteraciones químicas a muchos tipos de moléculas, incluidos proteínas, ácidos nucleicos y lípidos. Es probable que la formación de radicales hidroxilo sea la razón principal por la que la luz solar es tan dañina para la piel.

En 1956, Denham Harman de la *University of Nebraska* propuso que el envejecimiento es resultado del daño causado por los radicales libres al tejido. Como los biólogos y los médicos no estaban familiarizados con el tema de los radicales libres, la proposición no generó un interés suficiente. Luego, en 1969, Joe McCord e Irwin Fridovich de *Duke University* descubrieron una enzima, la superóxido dismutasa (SOD), cuya única función era destruir el radical superóxido ( $\text{O}_2^{\bullet-}$ ), un tipo de radical que se forma cuando el oxígeno molecular capta un electrón adicional. La SOD cataliza la reacción siguiente:



El peróxido de hidrógeno también es un agente oxidante potencialmente reactivo, razón por la cual se usa a menudo como desinfectante y blanqueador. Si no se destruye pronto, el  $\text{H}_2\text{O}_2$  puede degradarse para formar radicales hidroxilo que atacan las macromoléculas celulares. En condiciones normales, el peróxido de hidrógeno se destruye en la célula por acción de las enzimas catalasa y glutatión peroxidasa.

La investigación ulterior reveló que los radicales superóxido se forman dentro de las células durante el metabolismo oxidativo normal y que existe una superóxido dismutasa en las células de diversos organismos, desde bacterias hasta seres humanos. En realidad, los animales tienen tres versiones distintas (isoformas) de SOD: citosólica, mitocondrial y extracelular. Se calcula que hasta 1 a 2% del oxígeno que ingresa a las mitocondrias humanas puede convertirse en peróxido de hidrógeno, en lugar de agua, el producto final normal de la respiración. La importancia de la SOD se observa con más claridad en estudios con bacterias mutantes y levaduras que carecen de la enzima; estas células son incapaces de crecer en presencia de oxígeno. De igual manera, los ratones que no tienen la isoforma mitocondrial de la enzima (SOD2) son incapaces de sobrevivir más de una semana después de nacer. Por el contrario, los ratones modificados por ingeniería genética para que sus mitocondrias tengan concentraciones altas de la enzima catalasa destructora de  $\text{H}_2\text{O}_2$

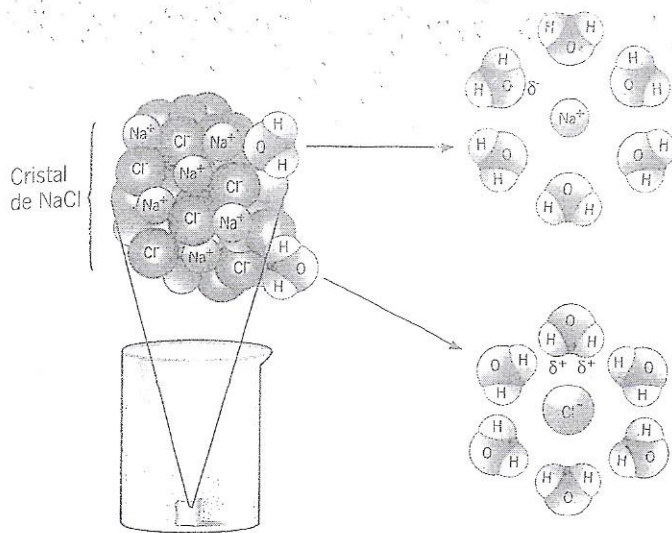
viven 20% más que los testigos no modificados. Este hallazgo, publicado en 2005, fue la primera demostración de que el aumento en las defensas antioxidantes puede prolongar la vida de un mamífero. Aunque no se cuestiona la capacidad destructiva de los radicales libres, como el superóxido y los radicales hidroxilo, todavía hay controversia sobre la importancia de estos agentes como factor en el envejecimiento.

La esperanza de vida de los animales puede aumentarse si se limitan las calorías de su dieta. Como se demostró por primera vez en la década de 1930, los ratones que se mantienen con dietas muy estrictas casi siempre viven 30 a 40% más que sus hermanos de camada alimentados con dietas de contenido calórico normal. Los estudios de las tasas metabólicas de estos ratones aportan datos contradictorios, pero en general se acepta que los animales con dietas restringidas en calorías tienen un descenso marcado en la producción de  $\text{O}_2^{\bullet-}$  y  $\text{H}_2\text{O}_2$ , lo que explicaría el aumento en su longevidad.

Como se informa en muchos noticieros televisivos, cada vez más seres humanos esperan prolongar su vida mediante la práctica de la restricción calórica, lo que en esencia significa que están dispuestos a someterse a una dieta extremadamente limitada, aunque balanceada. *The National Institutes of Aging* también comenzó un estudio (llamado CALERIE) en personas con sobrepeso (pero no obesos) que se mantienen con dietas que aportan 25% menos calorías de las que se necesitarían para mantener su peso corporal habitual. Después de un periodo de seis meses con restricción calórica, estos individuos presentan cambios metabólicos notables; tienen menor temperatura corporal; sus concentraciones sanguíneas de insulina y colesterol LDL son menores; perdieron peso, como se esperaba, y su gasto energético se redujo más de lo esperado por el simple descenso de su masa corporal. Además, el nivel de daño del DNA experimentado por las células de estas personas se reduce, lo que sugiere un decremento en la producción de especies reactivas de oxígeno. Existen estudios a largo plazo en proceso con macacos para averiguar si su vida es más prolongada y saludable cuando se mantienen con dietas limitadas en calorías. Aunque estos estudios no han durado lo suficiente para determinar si se aumenta su esperanza de vida máxima (40 años en condiciones normales), estos animales también tienen concentraciones más bajas de glucosa, insulina y triglicéridos, lo que los hace menos proclives a trastornos vinculados con la edad, como diabetes y cardiopatía coronaria. La concentración baja de insulina sanguínea podría tener importancia especial para promover la longevidad, ya que un estudio con nematodos y moscas de la fruta sugieren que el descenso en la actividad de hormonas semejantes a insulina pueden aumentar mucho la esperanza de vida de estos invertebrados.

Un área de investigación relacionada se encarga del estudio de sustancias llamadas antioxidantes, capaces de destruir radicales libres en el tubo de ensayo. La venta de estas sustancias constituye una fuente importante de utilidades para la industria de las vitaminas y los suplementos alimentarios. Los antioxidantes que se encuentran en el cuerpo incluyen glutatión, vitamina E, vitamina C y caroteno  $\beta$  (el pigmento naranja de las zanahorias y otras verduras). Aunque estas sustancias pueden ser provechosas en la dieta por su capacidad para destruir radicales libres, los estudios en ratas y ratones no aportaron evidencia convincente de que retrasen el proceso de envejecimiento o aumenten la esperanza de vida. Un antioxidante en el que se ha puesto mucho interés es el resveratrol, un compuesto fenólico que se encuentra en altas concentraciones en la piel de las uvas rojas. Muchos creen que el resveratrol es la causa de los beneficios para la salud atribuidos al vino tinto. En lugar de eliminar radicales libres, parece que el resveratrol actúa mediante la estimulación de una enzima (Sir2) que tiene una función clave en la promoción de longevidad en estudios con animales.





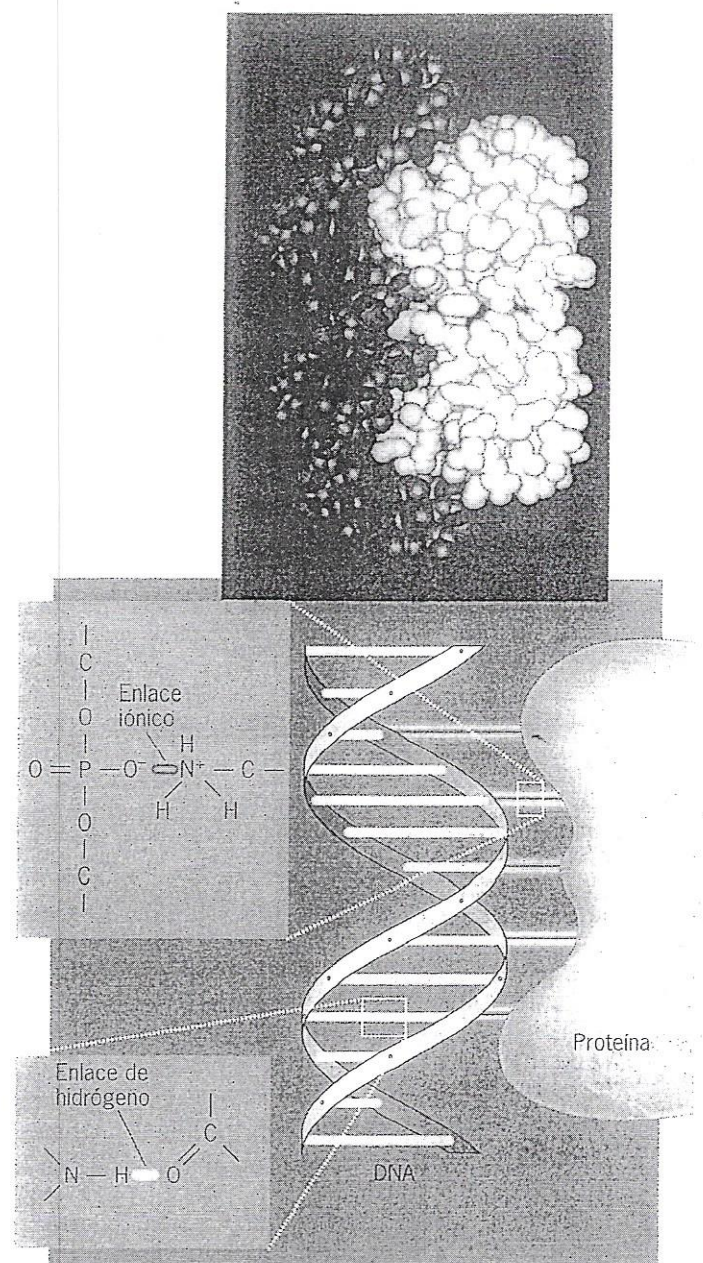
**FIGURA 2-2** La disolución de un cristal salino. Cuando se colocan en agua, los iones  $\text{Na}^+$  y  $\text{Cl}^-$  de un cristal de sal quedan rodeados por moléculas de agua, lo que rompe los enlaces iónicos entre ambos iones. Conforme la sal se disuelve, los átomos de oxígeno con carga negativa de las moléculas de agua se relacionan con los iones de sodio que tienen carga positiva; los átomos de hidrógeno con carga positiva del agua se relacionan con los iones cloro, de carga negativa.

llama **enlace iónico** (o *punto de sal*). Los enlaces iónicos dentro de un cristal de sal pueden ser bastante fuertes. Sin embargo, si un cristal de sal se disuelve en agua, cada uno de los iones individuales se rodea por moléculas de agua, lo que impide que los iones con carga se aproximen entre sí lo suficiente para formar enlaces iónicos (fig. 2-2). Como las células están compuestas sobre todo por agua, los enlaces entre los iones *libres* tienen poca importancia. En cambio, los enlaces iónicos débiles entre grupos con carga opuesta de las grandes moléculas biológicas son muy importantes. Por ejemplo, cuando los grupos fosfato con carga negativa que hay en la molécula de DNA se relacionan con grupos de carga positiva en la superficie de una proteína (fig. 2-3), los enlaces iónicos entre ellos mantienen unido el complejo. La fuerza de los enlaces iónicos en una célula suele ser débil (unas 3 kcal/mol) debido a la presencia de agua, pero en el centro de una proteína, de donde a menudo se excluye el agua, estos enlaces son mucho más fuertes.

### Enlaces de hidrógeno

Cuando un átomo de hidrógeno se une en forma covalente con un átomo electronegativo, en particular con un átomo de oxígeno o de nitrógeno, el par único de electrones compartidos se desplaza mucho hacia el núcleo del átomo electronegativo, lo que deja al átomo de hidrógeno con una carga positiva parcial. Como resultado, el núcleo desnudo con carga positiva del átomo de hidrógeno puede aproximarse lo suficiente a un par no compartido de electrones exteriores de un segundo átomo electronegativo para formar una interacción atractiva (fig. 2-4). Esta interacción atractiva débil se denomina **enlace de hidrógeno**.

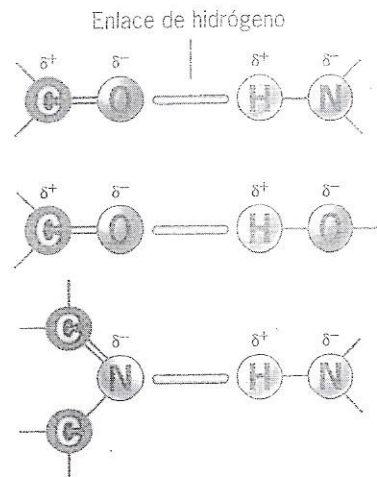
Los enlaces de hidrógeno se forman entre la mayor parte de las moléculas polares y son muy importantes para determinar la estructura y propiedades del agua (descritas más adelante). Se forman enlaces de hidrógeno entre los grupos polares presentes



**FIGURA 2-3** Los enlaces iónicos no covalentes tienen una función importante para mantener la molécula proteínica de la derecha (átomos amarillos) junto a la molécula de DNA a la izquierda. Se forman enlaces iónicos entre los átomos de nitrógeno con carga positiva en la proteína y los átomos de oxígeno electronegativos del DNA. La molécula misma de DNA consiste en dos cadenas separadas que se mantienen unidas por enlaces de hidrógeno no covalentes. Aunque un solo enlace no covalente es relativamente débil y fácil de romper, una gran cantidad de estos enlaces entre dos moléculas, como los que hay entre dos cadenas de DNA, hacen que el complejo sea bastante estable. (IMAGEN SUPERIOR POR CORTESÍA DE STEPHEN HARRISON.)

en las grandes moléculas biológicas, como ocurre entre dos cadenas de una molécula de DNA (fig. 2-3). Como su fuerza es aditiva, la gran cantidad de enlaces de hidrógeno que hay entre las cadenas hace que el DNA de cadena doble sea una estructura estable. Sin embargo, como los enlaces de hidrógeno individuales son débiles (2 a 5 kcal/mol), las dos cadenas pueden separarse en forma parcial para permitir el acceso de enzimas a las cadenas individuales de la molécula de DNA.





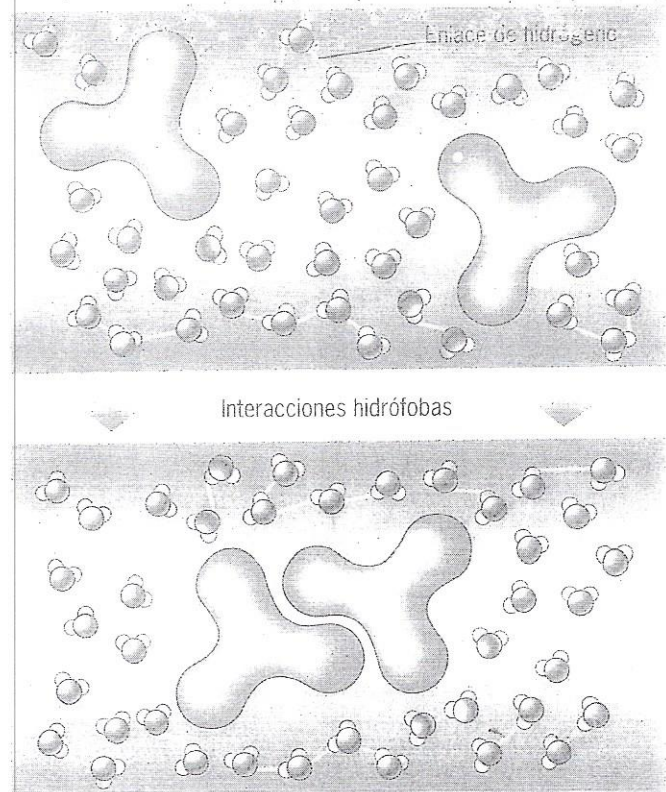
**FIGURA 2-4** Enlaces de hidrógeno formados entre un átomo electronegativo, como el nitrógeno u oxígeno, que tiene una carga negativa parcial, y un átomo de hidrógeno, que tiene una carga positiva parcial. Los enlaces de hidrógeno (de unos 0.18 nm) casi siempre miden dos veces más que los enlaces covalentes, mucho más fuertes.

### Interacciones hidrófobas y fuerzas de van der Waals

Por su capacidad de interactuar con el agua, se dice que las moléculas polares como los azúcares y aminoácidos (descritos en breve) son **hidrofílicos**, o “afines al agua”. Las moléculas no polares, como los esteroides y grasas, son insolubles en agua porque carecen de las regiones cargadas que las atraerían a los polos de las moléculas de agua. Cuando los compuestos no polares se mezclan con agua, las moléculas **hidrófobas** (“repelente del agua”) se reúnen en agregados, lo cual disminuye su exposición al ambiente polar (fig. 2-5). Esta relación de moléculas no polares se llama **interacción hidrófoba**. Esta es la razón por la que las moléculas de grasa reaparecen pronto en la superficie de una sopa de res o pollo, incluso después de agitar el líquido con una cuchara. Esta es también la razón por la que los grupos no polares tienden a localizarse en el interior de la mayor parte de las proteínas solubles, alejados de las moléculas circundantes de agua.

Las interacciones hidrófobas del tipo descrito no se clasifican como enlaces verdaderos porque no se deben a una atracción entre las moléculas hidrófobas.<sup>2</sup> Además de este tipo de interacción, los grupos hidrófobos pueden formar enlaces débiles entre sí por sus atracciones electrostáticas. Las moléculas polares se relacionan porque su estructura tiene cargas distribuidas en forma asimétrica. Un examen más cercano de los enlaces covalentes que conforman una molécula no polar (como  $H_2$  o  $CH_4$ ) revela que la distribución de electrones no siempre es simétrica. La distribución de electrones alrededor de un átomo en cualquier instante determinado es un asunto estadístico y, por tanto, varía

<sup>2</sup> Este enunciado refleja una hipótesis aceptada según la cual un incremento de la entropía (desorden) aumenta las interacciones hidrófobas. Cuando un grupo hidrófobo se proyecta hacia un solvente acuoso, las moléculas del agua rodean los grupos hidrófobos. Las moléculas solventes se desordenan cuando el grupo hidrófobo se retira del solvente circundante. Puede encontrarse una exposición de este y otros puntos de vista en *Nature* 437:640, 2005 y *Curr. Opin. Struct. Biol.* 16:152, 2006.



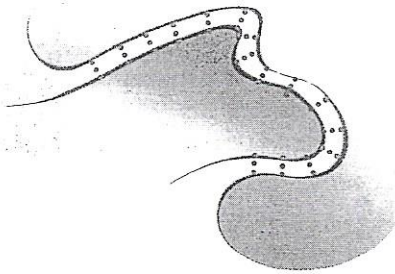
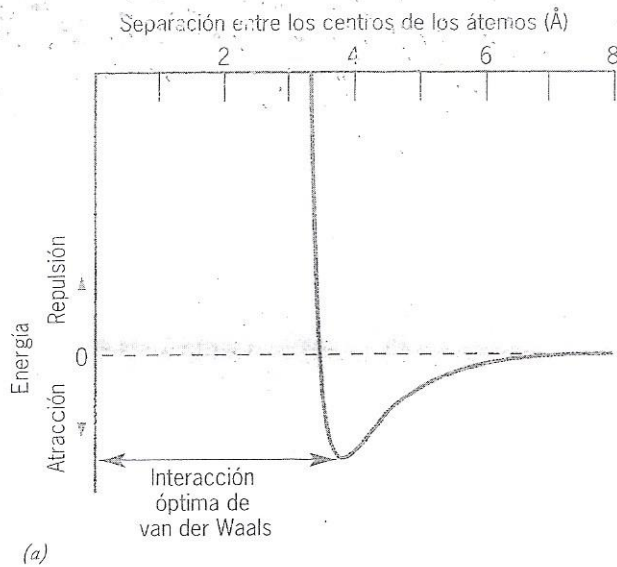
**FIGURA 2-5** En una interacción hidrófoba, las moléculas no polares (hidrófobas) se reúnen en agregados, lo que disminuye su exposición a las moléculas de agua circundantes.

de un instante al otro. Por consiguiente, en cualquier momento determinado, la densidad de electrones podría ser mayor en un lado del un átomo, aunque ese átomo comparta los electrones por igual con algún otro átomo. Estas asimetrías transitorias en la distribución electrónica producen separaciones momentáneas de la carga (*dipolos*) dentro de la molécula. Si dos moléculas con dipolos transitorios están muy próximas entre sí y orientadas en forma adecuada, experimentan una débil fuerza de atracción, llamada fuerza de van der Waals, que las mantiene unidas. Además, el establecimiento de una separación temporal de la carga en una molécula puede *inducir* una separación similar en una molécula adyacente. De esta manera, pueden generarse fuerzas de atracción adicionales entre moléculas no polares. Una sola fuerza de van der Waals es muy débil (0.1 a 0.3 kcal/mol) y muy sensible a la distancia que separa los dos átomos (fig. 2-6a). Sin embargo, como se describe en otros capítulos, las moléculas biológicas que interactúan entre sí, por ejemplo un anticuerpo y una proteína en la superficie de un virus, a menudo tienen formas complementarias. Como resultado, muchos átomos de ambas moléculas tienen la oportunidad de aproximarse mucho entre sí (fig. 2-6b), lo que hace que las fuerzas de van der Waals sean importantes en las interacciones biológicas.

### Las propiedades del agua para mantener la vida

La vida en la Tierra depende por completo del agua y es factible que ésta sea esencial para la existencia de vida en cualquier parte del universo. Aunque sólo contiene tres átomos, una molécula





**FIGURA 2-6 Fuerzas de van der Waals.** (a) Conforme dos átomos se aproximan uno al otro, experimentan una fuerza de atracción débil que aumenta hasta una distancia específica, casi siempre de unos 4 Å. Si los átomos se aproximan más, sus nubes de electrones se repelen, lo que separa a los átomos. (b) Aunque las fuerzas de van der Waals individuales son muy débiles, pueden formarse una gran cantidad de estas fuerzas de atracción si dos macromoléculas tienen superficies complementarias, como se indica en este esquema (la figura 2-40 presenta un ejemplo).

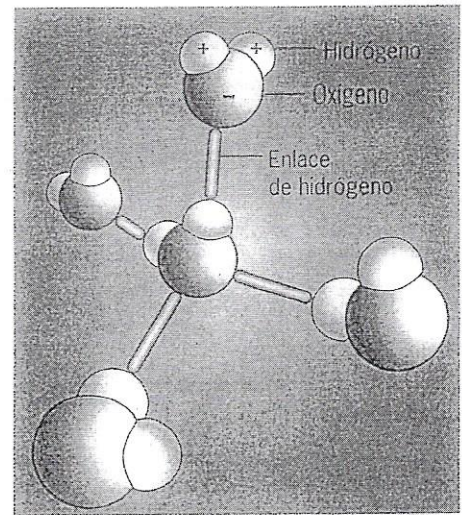
de agua tiene una estructura única que le otorga propiedades extraordinarias.<sup>3</sup> Las más importantes son las siguientes.

1. El agua es una molécula muy asimétrica con el átomo de oxígeno en un extremo y los dos de hidrógeno en el otro.
2. Cada uno de los dos enlaces covalentes de la molécula está muy polarizado.
3. Los tres átomos de la molécula de agua son adeptos a formar enlaces de hidrógeno.

Los atributos del agua que sostienen la vida derivan de estas propiedades.

Cada molécula de agua puede formar enlaces de hidrógeno hasta con cuatro moléculas de agua más, lo que produce una red

<sup>3</sup>Una manera de apreciar la estructura del agua consiste en compararla con  $H_2S$ . Al igual que el oxígeno, el azufre tiene seis electrones en su capa externa y forma enlaces sencillos con dos átomos de hidrógeno. Pero como el átomo de azufre es más grande, es menos electronegativo que el oxígeno y su capacidad para formar enlaces de hidrógeno es muy reducida. A temperatura ambiental, el  $H_2S$  es un gas, no un líquido. En realidad, la temperatura debe descender a  $-86^\circ C$  para que el  $H_2S$  se congele y forme un sólido.



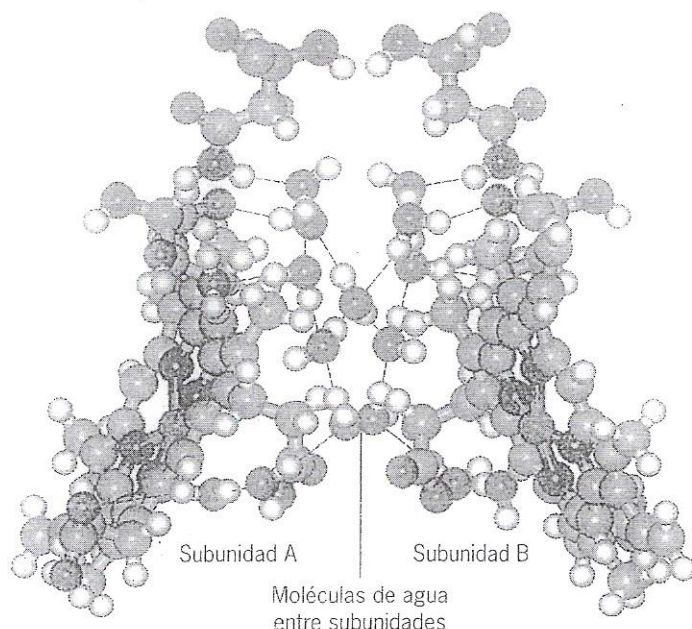
**FIGURA 2-7 Formación de enlace de hidrógeno entre moléculas de agua vecinas.** Cada átomo de hidrógeno de la molécula tiene casi 0.4 partes de una carga positiva completa y un solo átomo de oxígeno tiene 0.8 partes de una carga negativa completa.

bien conectada de moléculas (fig. 2-7). Cada enlace de hidrógeno se forma cuando el hidrógeno con carga parcial positiva de una molécula de agua se alinea junto a un átomo de oxígeno con carga parcial negativa de otra molécula de agua. Por sus abundantes enlaces de hidrógeno, las moléculas de agua tienen una tendencia inusualmente fuerte a adherirse entre sí. Esta característica es más evidente en las propiedades térmicas del agua. Por ejemplo, cuando se calienta, la mayor parte de la energía térmica se consume en romper los enlaces de hidrógeno, en lugar de contribuir al movimiento molecular (que se mide como la temperatura aumentada). De igual manera, para la evaporación del estado líquido al gaseoso es necesario que se rompan los enlaces de hidrógeno que mantienen a las moléculas de agua unidas a sus vecinas, y esto explica porqué se necesita tanta energía para convertir el agua en vapor. Los mamíferos aprovechan esta propiedad cuando sudan porque el calor necesario para evaporar el agua se absorbe del cuerpo, el cual queda más frío.

El pequeño volumen de líquido acuoso presente dentro de una célula contiene una mezcla muy compleja de sustancias disueltas, o *solutos*. En realidad, el agua es capaz de disolver más tipos de sustancias que cualquier otro solvente. No obstante, el agua es más que sólo un solvente; determina la estructura de las moléculas biológicas y los tipos de interacciones en las que participan. El agua es la matriz líquida alrededor de la cual se construye el tejido insoluble de la célula. También es el medio a través del cual los materiales se desplazan de un compartimiento de la célula a otro; es un reactante o producto en muchas reacciones celulares, y protege a la célula de muchas maneras: del calor excesivo, del frío o la radiación nociva.

El agua es un factor tan importante en una célula porque puede establecer interacciones débiles con muchos tipos diferentes de grupos químicos. Recuérdese que en la página 35 se describe cómo las moléculas de agua con sus enlaces O—H muy polarizados forman una cubierta alrededor de los iones, lo que separa unos iones de otros. De igual manera, las moléculas de agua forman enlaces de hidrógeno con moléculas orgánicas que contienen grupos polares, como aminoácidos y azúcares, lo que ase-





**FIGURA 2-6** La importancia del agua en la estructura de la proteína. Se muestran las moléculas de agua (cada una con un solo átomo de oxígeno rojo y dos grises más pequeños de hidrógeno) en sus sitios ordenados entre las dos subunidades de una molécula de hemoglobina de almendra. (TOMADA DE MARTIN CHAPLIN, NATURE REVS. MOL. CELL BIOL. 7:864, 2006 © COPYRIGHT 2006, MACMILLAN MAGAZINES LIMITED.)

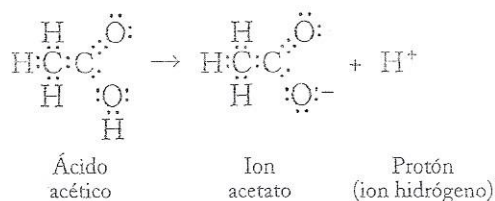
gura su solubilidad dentro de la célula. El agua también tiene una función clave en el mantenimiento de la estructura y la función de macromoléculas, así como de los complejos que forman (como las membranas). La figura 2-8 muestra la disposición ordenada de las moléculas de agua entre dos subunidades de una molécula de proteína. Las moléculas de agua se unen entre sí y con aminoácidos específicos de la proteína mediante enlaces de hidrógeno.

## REVISIÓN

1. Describa algunas de las propiedades que diferencian a los enlaces covalentes y los no covalentes.
2. ¿Por qué las moléculas polares, como el azúcar de mesa, se disuelven con tanta facilidad en el agua? ¿Por qué se forman gotitas de grasa en la superficie de una solución acuosa? ¿Por qué la transpiración ayuda a enfriar el cuerpo?

## 2.3 ÁCIDOS, BASES Y AMORTIGUADORES

Los protones no sólo se encuentran dentro de los núcleos atómicos, también se liberan al medio cuando un átomo de hidrógeno pierde un electrón compartido. Considérese el ácido acético, el ingrediente distintivo del vinagre, que puede experimentar la reacción siguiente, descrita como una *disociación*.



Una molécula capaz de liberar (donar) un ion hidrógeno se denomina **ácido**. El protón liberado por la molécula de ácido acético en la reacción previa no permanece libre, sino que se combina con otra molécula. Las posibles reacciones de un protón incluyen

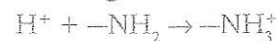
- Combinación con una molécula de agua para formar un ion hidronio ( $\text{H}_3\text{O}^+$ ).



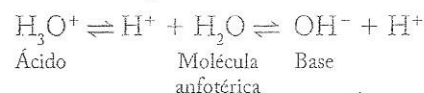
- Combinación con un ion hidroxilo ( $\text{OH}^-$ ) para formar una molécula de agua.



- Combinación con un grupo amino ( $-\text{NH}_2$ ) en una proteína para formar una amina cargada.



Cualquier molécula que sea capaz de aceptar un protón se define como una **base**. Los ácidos y bases existen en pares, o *parejas*. Cuando el ácido pierde un protón (como cuando el ácido acético dona un ion hidrógeno), se convierte en una base (en este caso, ion acetato), que se denomina la *base conjugada* del ácido. De igual manera, cuando una base (como un grupo  $-\text{NH}_2$ ) acepta un protón, forma un ácido (en este caso,  $-\text{NH}_3^+$ ), que se conoce como el *ácido conjugado* de esa base. Por tanto, el ácido siempre contiene una carga positiva más que su base conjugada. El agua es ejemplo de una molécula *anfotérica*, o sea, una que puede actuar como ácido y como base:



En la página 49 se describe otro grupo importante de moléculas anfotéricas, los aminoácidos.

Los ácidos varían mucho con respecto a la facilidad con la que la molécula cede el protón. Mientras más fácil se pierda el protón, o sea, mientras menos fuerte sea la atracción de una base conjugada por su protón, es más fuerte el ácido. El ácido clorhídrico es un ácido muy fuerte, transfiere con facilidad su protón a las moléculas de agua. La base conjugada de un ácido fuerte, como el HCl, es una base débil (cuadro 2-1). En cambio, el ácido acético es un ácido relativamente débil porque la mayor parte permanece no disociado cuando se disuelve en agua. En cierto sentido, puede considerarse el grado de disociación de un ácido en términos de la competencia por protones entre los componentes de una solución. El agua es un mejor competidor, o sea una base más fuerte que el ion cloro, por lo que el HCl se disocia por completo. Por el contrario, el ion acetato es una base más fuerte que el agua, por lo que la mayor parte permanece como ácido acético no disociado.

La acidez de una solución se mide por la concentración de iones hidrógeno<sup>4</sup> y se expresa en términos de pH.

$$\text{pH} = -\log [\text{H}^+]$$

donde  $[\text{H}^+]$  es la concentración molar de protones. Por ejemplo, una solución que tenga un pH de 5 contiene una concentración de iones hidrógeno de  $10^{-5}$  M. Como la escala del pH es logarítmica, el aumento de una unidad de pH corresponde a un

<sup>4</sup>En soluciones acuosas, los protones no existen en el estado libre, sino como  $\text{H}_3\text{O}^+$  o  $\text{H}_2\text{O}_2^+$ . En favor de la sencillez, se alude a ellos sólo como protones o iones hidrógeno.



CUADRO 2-4 Potencias de ácidos y bases.

	Ácidos		Bases
Muy débil	H <sub>2</sub> O	OH <sup>-</sup>	Fuerte
Débil	NH <sub>4</sub> <sup>+</sup>	NH <sub>3</sub>	Débil
	H <sub>2</sub> S	S <sup>2-</sup>	
	CH <sub>3</sub> COOH	CH <sub>3</sub> COO <sup>-</sup>	
	H <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup>	
Fuerte	H <sub>3</sub> O <sup>+</sup>	H <sub>2</sub> O	Muy débil
	HCl	Cl <sup>-</sup>	
	H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	SO <sub>4</sub> <sup>2-</sup>	

descenso de 10 veces en la concentración de H<sup>+</sup> (o un aumento de 10 veces en la concentración de OH<sup>-</sup>). Por ejemplo, el jugo gástrico (pH 1.8) tiene una concentración de H<sup>+</sup> casi un millón de veces mayor que la sangre (pH 7.4).

Cuando la molécula de agua se disocia en un ion hidroxilo y un protón, H<sub>2</sub>O → H<sup>+</sup> + OH<sup>-</sup>, la constante de equilibrio para la reacción puede expresarse como:

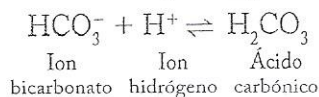
$$K_{eq} = \frac{[H^+][OH^-]}{H_2O}$$

Como la concentración de agua pura siempre es 55.51 M, puede generarse una nueva constante, K<sub>w</sub>, la *constante de producto iónico* para el agua,

$$K_w = [H^+][OH^-]$$

que es igual a 10<sup>-14</sup> a 25°C. En agua pura, la concentración aproximada de H<sup>+</sup> y OH<sup>-</sup> es cercana a 10<sup>-7</sup> M. El nivel extremadamente bajo de disociación del agua indica que es un ácido muy débil. En presencia de un ácido, la concentración de iones hidrógeno se eleva y la concentración de iones hidroxilo disminuye (como resultado de la combinación con protones para formar agua), por lo que el producto iónico permanece en 10<sup>-14</sup>.

La mayoría de los procesos biológicos son muy sensibles al pH porque los cambios en la concentración de iones hidrógeno afectan el estado iónico de las moléculas biológicas. Por ejemplo, conforme aumenta la concentración de iones hidrógeno, el grupo —NH<sub>2</sub> del aminoácido arginina capta protones para formar —NH<sub>3</sub><sup>+</sup>, lo cual puede interrumpir la actividad de toda la proteína. Incluso los cambios ligeros en el pH pueden impedir las reacciones biológicas. Los organismos, y las células que los componen, están protegidos contra las fluctuaciones en el pH por *amortiguadores*, compuestos que reaccionan con iones hidrógeno o hidroxilo libres, por lo que resisten cambios en el pH. Las soluciones amortiguadoras casi siempre contienen un ácido débil junto con su base conjugada. Por ejemplo, la sangre está amortiguada por el ácido carbónico e iones bicarbonato, que en condiciones normales mantienen el pH sanguíneo alrededor de 7.4.



Si la concentración de iones hidrógeno se eleva (como ocurre durante el ejercicio), los iones bicarbonato se combinan con el exceso de protones, y así los elimina de la solución. Por el contrario, el exceso de iones OH<sup>-</sup> (que se generan durante la hiperventilación) se neutralizan por los protones derivados del ácido carbónico. El pH del líquido dentro de las células está regulado en forma similar por un sistema amortiguador de fosfato consistente en H<sub>2</sub>PO<sub>4</sub><sup>-</sup> y HPO<sub>4</sub><sup>2-</sup>.

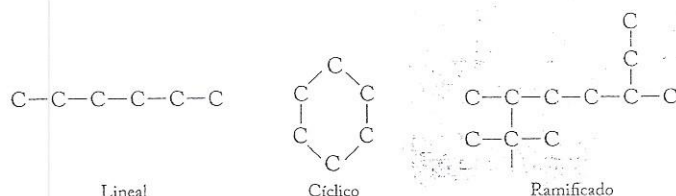
## REVISIÓN

1. Si se agrega ácido clorhídrico al agua, ¿qué efecto tendría esto en la concentración de iones hidrógeno?, ¿en el pH?, ¿en la carga iónica de cualquier proteína en solución?
2. ¿Cuál es la relación entre una base y su ácido conjugado?

## 2.4 LA NATURALEZA DE LAS MOLÉCULAS BIOLÓGICAS

La mayor parte de un organismo es agua. Si el agua se evapora, casi todo el peso seco restante consiste en moléculas que contienen átomos de carbono. Cuando se descubrió, se pensó que las moléculas con carbono se encontraban sólo en los organismos vivos y por tanto, se denominaron *moléculas orgánicas* para distinguirlas de las *moléculas inorgánicas* que se encuentran en los objetos inanimados. Conforme los químicos aprendieron a sintetizar cada vez más estas moléculas con carbono en el laboratorio, desapareció la mística vinculada con los compuestos orgánicos. Los compuestos producidos por organismos vivos se llaman **bioquímicos**.

La química de la vida gira alrededor de la química del átomo de carbono. La calidad esencial del carbono que le ha permitido cumplir su función es el increíble número de moléculas que puede formar. Al tener cuatro electrones en la capa externa, un átomo de carbono puede unirse hasta con otros cuatro átomos. Lo más importante, cada átomo de carbono es capaz de unirse con otros átomos de carbono para construir moléculas con centros formados por largas cadenas de átomos de carbono. Los centros de carbono pueden ser lineales, ramificados o cíclicos.



El colesterol, cuya estructura se muestra en la figura 2-9, ilustra varias disposiciones de los átomos de carbono.

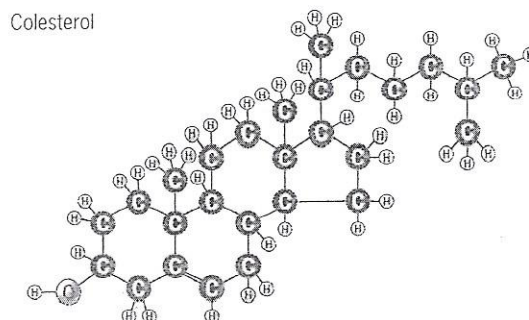
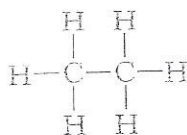


FIGURA 2-9 Colesterol, cuya estructura ilustra la forma en que los átomos de carbono (representados por círculos negros) son capaces de crear enlaces covalentes hasta con otros cuatro átomos de carbono. Como resultado, los átomos de carbono pueden unirse para formar los esqueletos de una variedad ilimitada de moléculas orgánicas. La columna central de carbono de la molécula de colesterol incluye cuatro anillos, lo cual es característico de los esteroides (p. ej., estrógenos, testosterona, cortisol). La molécula de colesterol mostrada se trazó con un modelo de esferas y barras, otra manera de mostrar la estructura molecular.



Tanto el tamaño como la estructura del carbono lo hacen una opción única para generar grandes cantidades de moléculas; se conocen varios cientos de miles de ellas. En cambio, el silicio, que está justo debajo del carbono en la tabla periódica y también tiene cuatro electrones en la capa externa (fig. 2-1), es demasiado grande para su núcleo con carga positiva para atraer a los electrones de la capa externa de los átomos vecinos con la fuerza suficiente para mantener juntas moléculas tan grandes. Se puede comprender mejor la naturaleza de las moléculas biológicas si se comienza con el grupo más sencillo de moléculas orgánicas, los *hidrocarburos*, que sólo contienen átomos de carbono e hidrógeno. La molécula etano ( $C_2H_6$ ) es un hidrocarburo simple

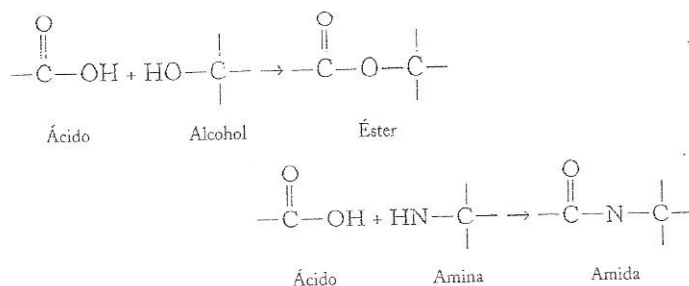


Etano

consistente en dos átomos de carbono que se unen entre sí y además con tres átomos de hidrógeno. Conforme se agregan más carbonos, los esqueletos de las moléculas orgánicas aumentan en longitud y complejidad.

### Grupos funcionales

Los hidrocarburos no se encuentran en cantidades significativas dentro de las células vivas (aunque constituyen la mayor parte de los combustibles fósiles, formados a partir de los restos de plantas y animales ancestrales). Muchas de las moléculas orgánicas importantes en la biología contienen átomos de carbono, como los hidrocarburos, pero ciertos átomos de hidrógeno se sustituyen por varios grupos funcionales. Los grupos funcionales son conjuntos particulares de átomos que a menudo se comportan como unidad y otorgan sus propiedades físicas, reactividad química y solubilidad en medios acuosos a las moléculas orgánicas. En el cuadro 2-2 se presentan algunos de los grupos funcionales más frecuentes. Dos de los enlaces más frecuentes entre los grupos funcionales son los *enlaces éster*, que se forman entre ácidos carboxílicos y alcoholes, y los *enlaces amida*, que se forman entre ácidos carboxílicos y aminas.



CUADRO 2-2 Grupos funcionales

Metilo	Hidroxilo	Carboxilo	Amino	Fosfato	Carbonilo	Sulfhidrilo

La mayor parte de los grupos del cuadro 2-2 contiene uno o más átomos electronegativos (N, P, O y/o S) y hacen a las moléculas orgánicas más polares, más solubles en agua y más reactivas. Varios de estos grupos funcionales pueden ionizarse y adquirir una carga positiva o negativa. El efecto de la sustitución de varios grupos funcionales en las moléculas es fácil de demostrar. El hidrocarburo etano ( $CH_3CH_3$ ) presentado antes es un gas tóxico inflamable. Se sustituye uno de los hidrógenos con un grupo hidroxilo ( $-OH$ ) y la molécula ( $CH_3CH_2OH$ ) se vuelve palatable; es el alcohol etílico. Cuando se sustituye por un grupo carboxilo ( $-COOH$ ) y la molécula se vuelve ácido acético ( $CH_3COOH$ ), el ingrediente de sabor fuerte del vinagre. Si se sustituye por un grupo sulfhidrilo ( $-SH$ ), se forma  $CH_3CH_2SH$ , un compuesto fuerte fétido, el etilmercaptano, que usan los bioquímicos para estudiar las reacciones enzimáticas.

### Una clasificación de las moléculas biológicas por función

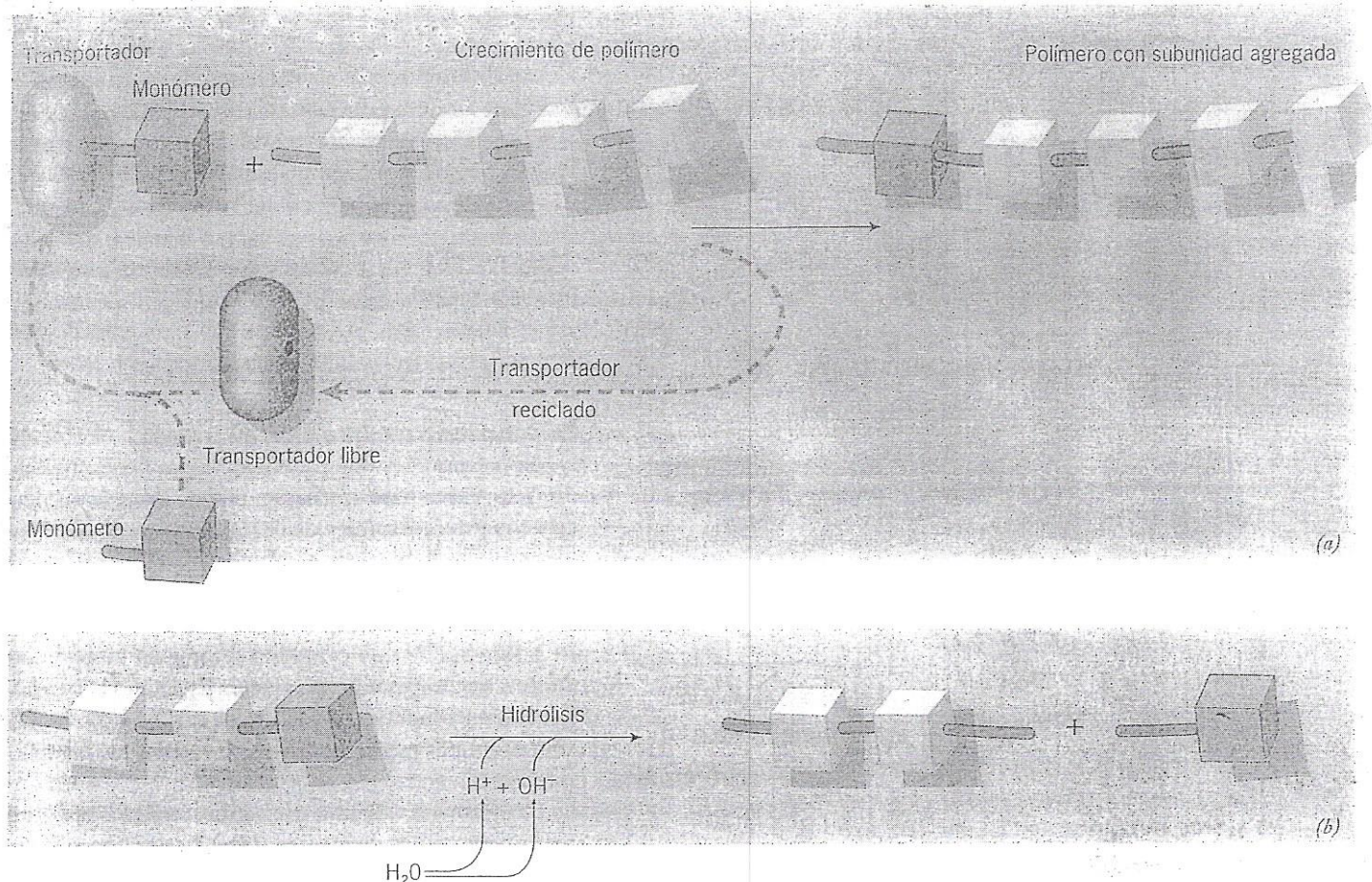
Las moléculas humanas encontradas a menudo dentro de las células vivas pueden dividirse en varias categorías según su función en el metabolismo.

1. **Macromoléculas.** Las moléculas que forman la estructura y realizan las actividades de las células son moléculas enormes, bien organizadas, llamadas *macromoléculas*, que contienen entre docenas y millones de átomos de carbono. Por su tamaño y las formas intrincadas que las macromoléculas pueden asumir, algunos de estos gigantes moleculares pueden realizar tareas complejas con gran precisión y eficacia. Más que cualquier otra característica, la presencia de macromoléculas, otorga a los organismos las propiedades de la vida y desde el punto de vista químico, las coloca aparte del mundo inanimado.

Las macromoléculas pueden dividirse en cuatro categorías principales: proteínas, ácidos nucleicos, polisacáridos y ciertos lípidos. Los primeros tres tipos son *polímeros* formados por una gran cantidad de bloques de construcción de bajo peso molecular, o *monómeros*. Estas macromoléculas se construyen con monómeros por un proceso de *polimerización* que se parece al acoplamiento de vagones para formar un tren (fig. 2-10). La estructura básica y la función de cada tipo de macromolécula son similares en todos los organismos. Hasta que se observan las secuencias específicas de monómeros que conforman las macromoléculas individuales es que se vuelve aparente la diversidad entre los organismos.

2. **Los bloques de construcción de las macromoléculas.** La mayor parte de las macromoléculas dentro de una célula tienen una vida corta en comparación con la célula misma; salvo por el DNA de la célula, todo el tiempo se degradan y reponen por nuevas macromoléculas. Por consiguiente, la mayor parte de las células contiene un suministro (*reserva*) de precursores





**FIGURA 2-10 Monómeros y polímeros; polimerización e hidrólisis.** (a) Los polisacáridos, proteínas y ácidos nucleicos constan de monómeros (subunidades) unidas por enlaces covalentes. Los monómeros libres no reaccionan simplemente cada uno con el otro para convertirse en macromoléculas sino que cada monómero se activa primero por la unión con

una molécula portadora que luego transfiere el monómero al extremo de la macromolécula en crecimiento. (b) Una macromolécula se desarma por hidrólisis de los enlaces que unen los monómeros. La hidrólisis es la división de un enlace por el efecto del agua. Todas estas reacciones están catalizadas por enzimas específicas.

de bajo peso molecular que están listos para incorporarse en las macromoléculas. Estos compuestos incluyen azúcares, que son los precursores de polisacáridos; aminoácidos, precursores de las proteínas; nucleótidos, precursores de los ácidos nucleicos, y ácidos grasos, que se incorporan en los lípidos.

3. **Intermediarios metabólicos (metabolitos).** Las moléculas de una célula tienen estructuras químicas complejas y deben sintetizarse en una secuencia paso a paso que comienza con materiales iniciales específicos. En la célula, cada serie de reacciones químicas se denomina una **vía metabólica**. La célula comienza con el compuesto A y lo convierte en el compuesto B, luego en el compuesto C, etc., hasta llegar a algún producto terminal funcional (como un aminoácido, bloque de construcción de una proteína). Es probable que los compuestos formados en las vías que conducen a los productos terminales no tengan una función propia y se llaman **intermediarios metabólicos**.

4. **Moléculas con función diversa.** Es obvio que ésta es una categoría amplia de moléculas, pero no tan grande como podría esperarse; casi todo el peso seco de una célula está conformado por macromoléculas y sus precursores directos. Las moléculas con función diversa incluyen sustancias como vitaminas,

que actúan sobre todo como auxiliares de las proteínas; ciertas hormonas esteroideas o formadas por aminoácidos; moléculas participantes en el almacenamiento de energía, como ATP; moléculas reguladoras como AMP cíclico, y productos metabólicos de desecho, como la urea.

## REVISIÓN

1. ¿Qué propiedades del átomo de carbono son cruciales para la vida?
2. Dibuje las estructuras de cuatro grupos funcionales distintos. ¿Cómo altera cada uno de esos grupos la solubilidad de una molécula en agua?

## 2.5 CUATRO TIPOS DE MOLÉCULAS BIOLÓGICAS

Las macromoléculas descritas pueden dividirse en cuatro tipos de moléculas orgánicas: carbohidratos, lípidos, proteínas y ácidos nucleicos. La figura 2-11 presenta las generalidades de la localización de estas moléculas en varias estructuras celulares.



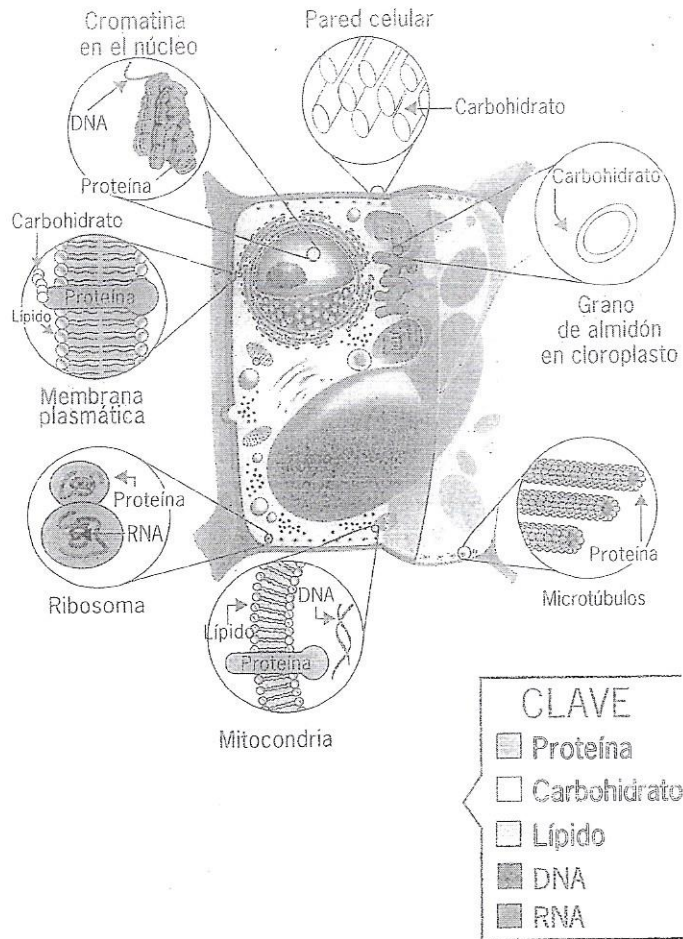


FIGURA 2-11 Generalidades de los tipos de moléculas biológicas que conforman varias estructuras celulares.

## Carbohidratos

Los carbohidratos (o glucanos, como a menudo se les llama) incluyen azúcares simples (o monosacáridos) y todas las moléculas más grandes construidas con azúcares como bloques de construcción. La función principal de los carbohidratos es la reserva de energía química y materiales de construcción biológicos duraderos. La mayor parte de los azúcares tienen una fórmula general  $(CH_2O)_n$ . Los azúcares importantes en el metabolismo celular tienen valores de  $n$  que van de 3 a 7. Los azúcares con tres, cuatro, cinco, seis y siete carbonos se conocen como *triosas*, *tetrosas*, *pentosas*, *hexosas* y *heptosas*, respectivamente.

**La estructura de los azúcares simples** Cada molécula de azúcar consiste en una columna central de átomos de carbono unidos en una línea mediante enlaces simples. Cada átomo de carbono de la columna central se une con un solo grupo hidroxilo, salvo por el que lleva el grupo carbonilo ( $C=O$ ). Si el grupo carbonilo tiene una posición interna (para formar un grupo cetona), el azúcar es una *cetosa*, como la fructosa, que se muestra en la figura 2-12a. Si el grupo carbonilo se sitúa en un extremo del azúcar, forma un grupo aldehído y la molécula es una *aldosa*, como se ejemplifica con la glucosa en la figura 2-12b-f. Por su gran cantidad de grupos hidroxilo, los azúcares tienden a ser muy solubles en agua.

Aunque las fórmulas de cadena recta mostradas en la figura 2-12a,b son útiles para comparar las estructuras de varios azúcares, no reflejan el hecho de que los azúcares con cinco o más carbonos experimentan luego una autorreacción (fig. 2-12c) que los convierte en una molécula cerrada o que contiene un anillo. Por lo general, las formas anulares de los azúcares se presentan como estructuras planas (*planares*) (fig. 2-12d), perpendiculares

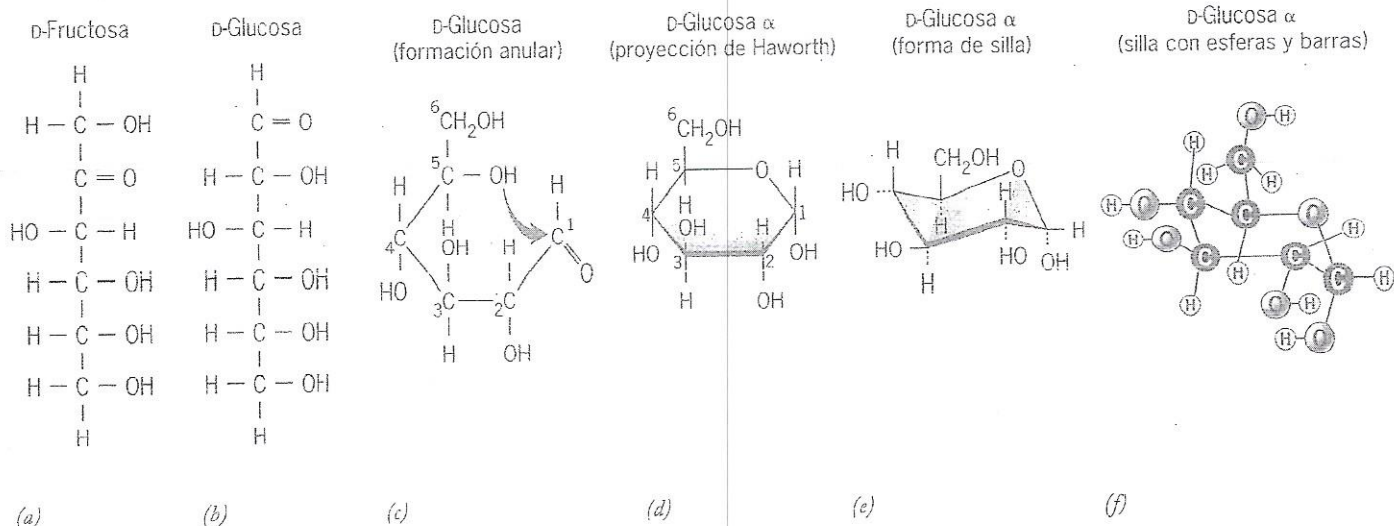


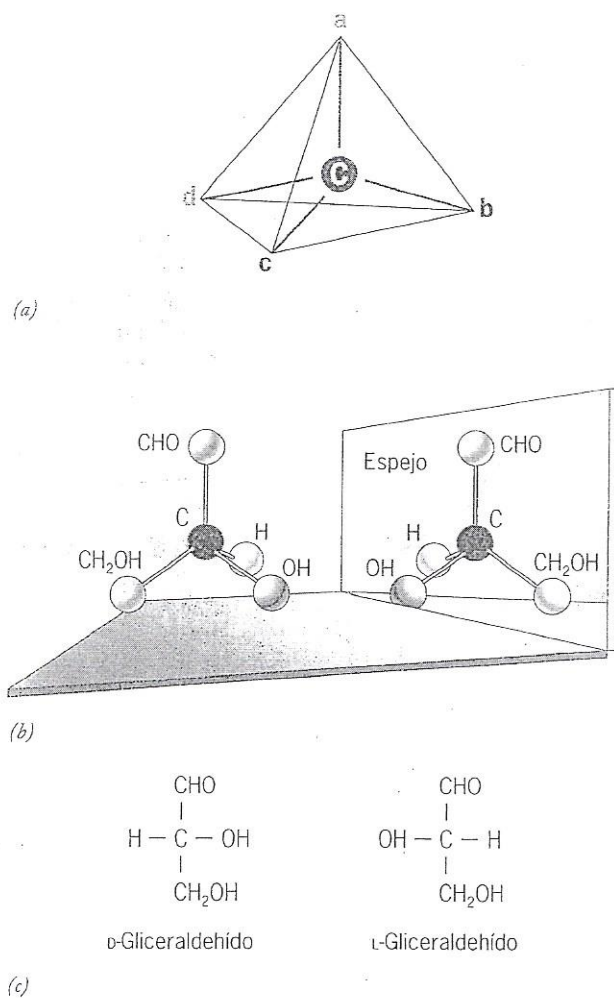
FIGURA 2-12 La estructura de los azúcares. (a) Fórmula en cadena recta de la fructosa, una cetohexosa (ceto- indica que el carbonilo [amarillo] se localiza dentro y hexosa que contiene seis carbonos). (b) Fórmula en cadena recta de la glucosa, una aldohexosa (aldo- significa que el carbonilo está en el extremo de la molécula). (c) Reacción espontánea en la cual la glucosa cambia de una cadena abierta a un anillo cerrado (un anillo de piranosa). (d) La glucosa se representa casi siempre en la forma

de un anillo plano (planar) perpendicular a la página, con la línea gruesa situada cerca del lector, y los grupos H y OH proyectados arriba o debajo del anillo. La base para la designación de la D-glucosa  $\alpha$  se explica en la sección siguiente. (e) La configuración en silla de la glucosa representa su estructura tridimensional con más exactitud que el anillo plano de la parte d. (f) Un modelo de esferas y barras de la conformación en silla de la glucosa.



al plano de papel, con la línea gruesa situada más cerca del lector. Los grupos H y OH son paralelos al plano del papel, se proyectan por arriba o debajo del anillo del azúcar. En realidad, el anillo del azúcar no es una estructura plana, sino que casi siempre se encuentra en una conformación tridimensional parecida a una silla (fig. 2-12e,f).

**Estereoisomerismo** Como se indicó antes, un átomo de carbono puede unirse con cuatro átomos más. La disposición de los grupos alrededor de un átomo de carbono puede mostrarse como en la figura 2-13a, con el átomo de carbono situado en el centro de un tetraedro y los grupos unidos proyectados en las cuatro

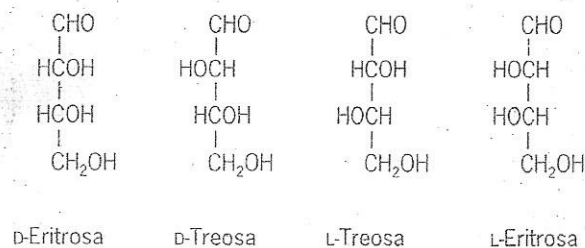


**FIGURA 2-13 Estereoisomerismo de gliceraldehído.** (a) Los cuatro grupos unidos a un átomo de carbono (marcados a, b, c y d) ocupan las cuatro esquinas de un tetraedro con el átomo de carbono al centro. (b) El gliceraldehído es la única aldosa con tres carbonos; su segundo átomo de carbono está unido con cuatro grupos diferentes ( $-\text{H}$ ,  $-\text{OH}$ ,  $-\text{CHO}$  y  $-\text{CH}_2\text{OH}$ ). Como resultado, hay dos configuraciones posibles para el gliceraldehído que no pueden superponerse, sino que son imágenes en espejo una de la otra, como se indica. Estos dos estereoisómeros (o enantiómeros) pueden distinguirse por la configuración de los cuatro grupos alrededor del átomo de carbono asimétrico (o *quiral*). Las soluciones de estos dos isómeros rotan la luz polarizada en plano en direcciones contrarias, por lo que se dice que tienen actividad óptica. (c) Fórmulas en cadena recta del gliceraldehído. Por convención, el D-isómero se presenta con el grupo OH a la derecha.

esquinas. La figura 2-13b presenta una molécula de gliceraldehído, que es la única aldtriosa. El segundo átomo de carbono del gliceraldehído se une con cuatro grupos distintos ( $-\text{H}$ ,  $-\text{OH}$ ,  $-\text{CHO}$  y  $-\text{CH}_2\text{OH}$ ). Si los cuatro grupos unidos con un átomo de carbono son distintos, como en el gliceraldehído, existen dos configuraciones posibles que no pueden superponerse entre sí. Estas dos moléculas (llamadas *estereoisómeros* o *enantiómeros*) tienen la misma reactividad química, pero sus estructuras son imágenes en espejo (algo parecido a un par de manos humanas, derecha e izquierda). Por convención, la molécula se llama D-gliceraldehído si el grupo hidroxilo del carbono 2 se proyecta a la derecha, y L-gliceraldehído si se proyecta a la izquierda (fig. 2-13c). Dado que actúa como un sitio de estereoisomerismo, el carbono 2 se denomina un átomo de carbono *asimétrico*.

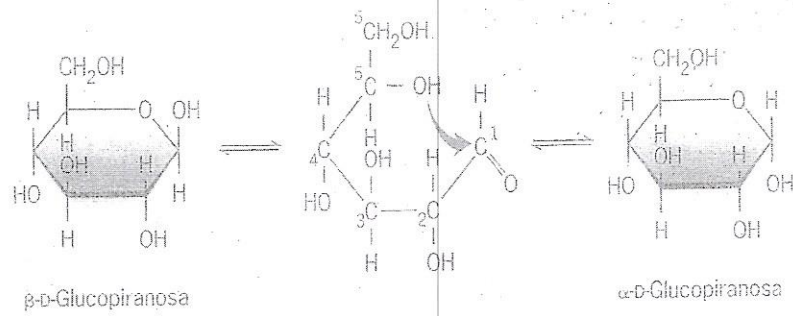
Conforme aumenta la longitud de la columna central de las moléculas de azúcar, también se incrementa el número de átomos de carbono asimétricos y, por consiguiente, el número de estereoisómeros. Las aldotetrosas tienen dos carbonos asimétricos y, por tanto, pueden encontrarse en cuatro configuraciones distintas (fig. 2-14). De igual manera, hay ocho aldopentosas y 16 aldohexosas distintas. Por convención, la designación de cada uno de estos azúcares se basa en la disposición de los grupos unidos al carbono asimétrico más alejado del aldehído (el carbono unido con el aldehído se designa C1). Si el grupo hidroxilo de ese carbono se proyecta a la derecha, la aldosa es un D-azúcar; si se proyecta a la izquierda es un L-azúcar. Las enzimas presentes en las células vivas pueden distinguir entre las formas D y L de un azúcar. Por lo general, las células usan sólo uno de los estereoisómeros (como D-glucosa y L-fructosa).

La figura 2-12c muestra la autorreacción en la que una molécula de glucosa con cadena recta se convierte en un anillo con seis elementos (*piranosa*). A diferencia de su precursor en la cadena abierta, el C1 del anillo tiene cuatro grupos distintos y por tanto se convierte en un nuevo centro de asimetría dentro de la molécula de azúcar. A causa de este átomo de carbono asimétrico adicional, cada tipo de piranosa existe como estereoisómeros  $\alpha$  y  $\beta$  (fig. 2-15). Por convención, la molécula es una piranosa  $\alpha$  cuando el grupo OH del primer carbono se proyecta debajo del plano del anillo, y es una piranosa  $\beta$  cuando el hidroxilo se proyecta hacia arriba. La diferencia entre las dos formas tiene consecuencias biológicas importantes; por ejemplo, produce la forma compacta del glucógeno y las moléculas de almidón, y la conformación extendida de la celulosa (descrita más adelante).



**FIGURA 2-14 Aldotetrosas.** Como tienen dos átomos de carbono asimétricos, las aldotetrosas pueden existir en cuatro configuraciones.





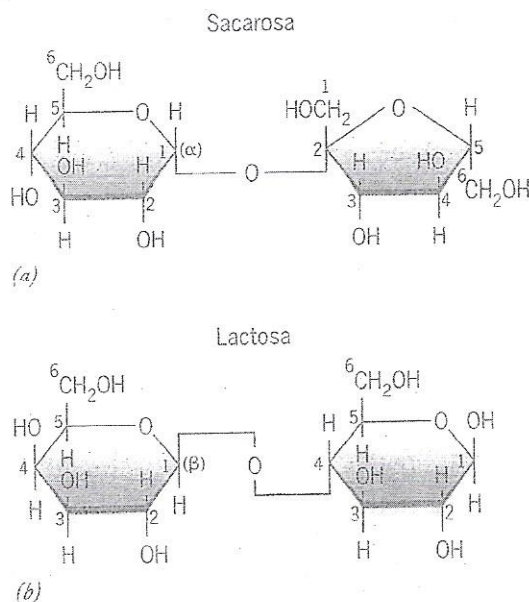
**FIGURA 2-15** Formación de piranosas  $\alpha$  y  $\beta$ . Cuando una molécula de glucosa experimenta una reacción espontánea para formar un anillo de piranosas (o sea, un anillo de seis elementos), se generan dos estereoisómeros. Los dos isómeros están en equilibrio entre sí mediante la

forma en cadena abierta de la molécula. Por convención, la molécula es una piranosa  $\alpha$  cuando el grupo OH del primer carbono se proyecta por debajo del plano del anillo, y una piranosa  $\beta$  si el grupo hidroxilo se proyecta hacia arriba.

**Unión de los azúcares** Los azúcares pueden unirse entre sí mediante **enlaces glucosídicos** covalentes para formar grandes moléculas. Los enlaces glucosídicos se forman por la reacción entre el átomo de carbono C1 de un azúcar y el grupo hidroxilo de otro, lo que genera un enlace  $\text{—C—O—C—}$  entre los dos azúcares. Como se explica más adelante (y se indica en las figuras 2-16 y 2-17), los azúcares pueden unirse mediante diversos enlaces glucosídicos diferentes. Las moléculas formadas sólo por dos unidades de azúcar son **disacáridos** (fig. 2-16). Los disacáridos sirven sobre todo como las reservas de energía de fácil acceso. La sacarosa, o azúcar de mesa, es un componente principal de la savia vegetal, que transporta energía química de una parte de la planta a otra. La lactosa, presente en la leche de la mayor parte de los mamíferos, aporta a los mamíferos neonatos el combustible para el crecimiento y desarrollo tempranos. La lactosa de la dieta

se hidroliza por acción de la enzima lactasa, que está presente en las membranas plasmáticas de las células que recubren el intestino. Muchas personas pierden esta enzima después de la infancia y la ingestión de productos lácteos les causa molestia digestiva.

Los azúcares también pueden unirse para formar pequeñas cadenas llamadas **oligosacáridos** (*oligo* = pocos). Por lo general, estas cadenas se encuentran unidas por enlaces covalentes con lípidos y proteínas, lo que los convierte en glucolípidos y glucoproteínas, respectivamente. Los oligosacáridos son muy importantes en los glucolípidos y glucoproteínas de la membrana plasmática, donde se proyectan desde la superficie celular (fig. 4-4c). Como los oligosacáridos pueden formarse de muchas combinaciones distintas de azúcares unitarios, estos carbohidratos tienen una función informativa; o sea, sirven para distinguir un tipo celular de otro y ayudan a mediar interacciones específicas de una célula con su ambiente.

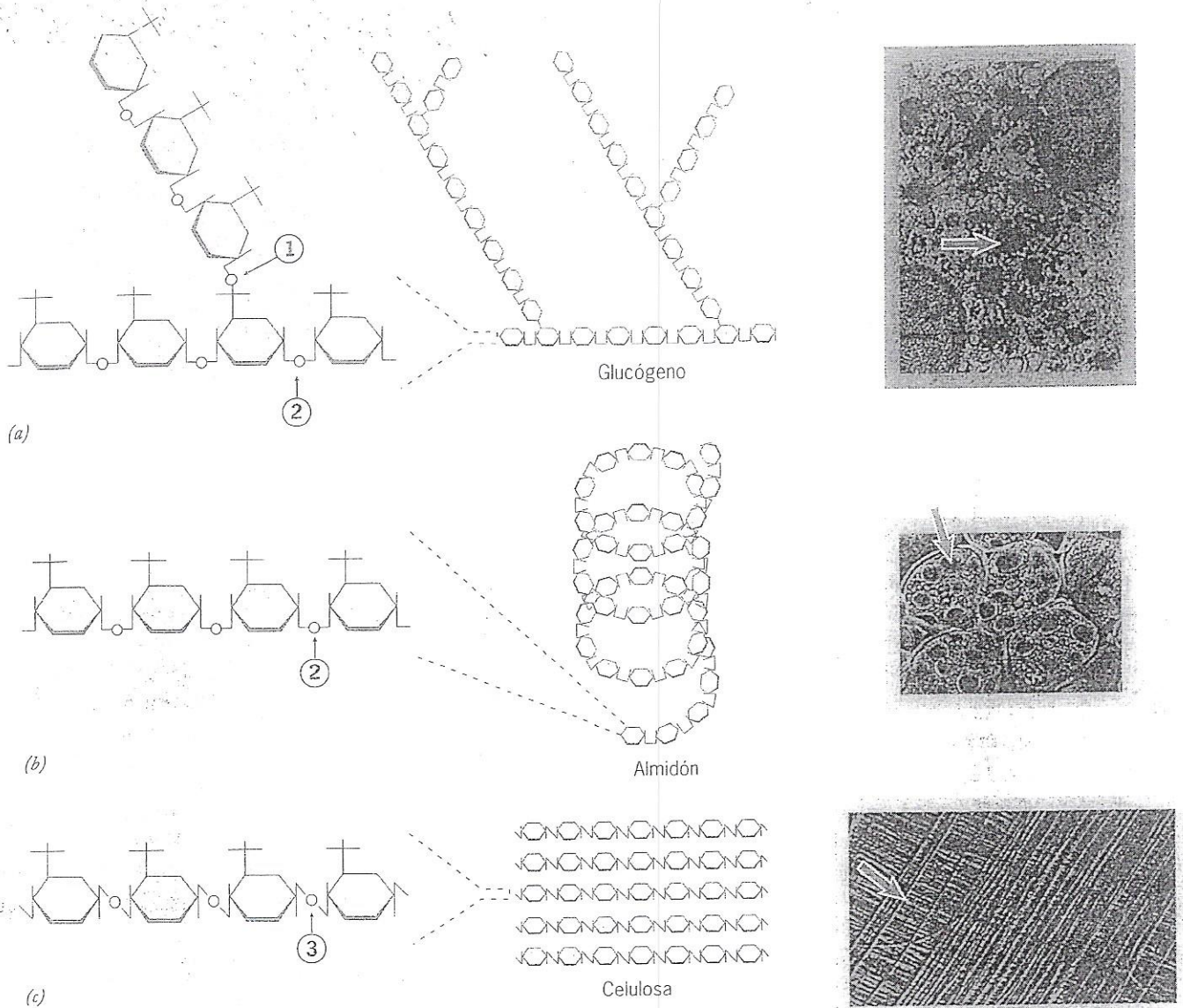


**FIGURA 2-16** Disacáridos. La sacarosa y la lactosa son dos de los disacáridos más frecuentes. La sacarosa se compone de glucosa y fructosa unidas por un enlace  $\alpha(1 \rightarrow 2)$ , mientras que la lactosa se forma con glucosa y galactosa unidas por un enlace  $\beta(1 \rightarrow 4)$ .

**Polisacáridos** Para mediados del siglo XIX, se sabía que la sangre de las personas con diabetes tenía un sabor dulce causado por la concentración alta de glucosa, el azúcar clave en el metabolismo energético. Claude Bernard, un prominente fisiólogo francés de esa época, buscaba la causa de la diabetes mediante la investigación del origen del azúcar sanguíneo. En aquella época se asumía que cualquier azúcar presente en un ser humano o animal debía haber sido consumido antes en la dieta. Al trabajar con perros, Bernard descubrió que, incluso si los animales recibían una dieta carente del todo de carbohidratos, su sangre contenía una cantidad normal de glucosa. Estaba claro que la glucosa podía formarse en el cuerpo a partir de otros tipos de compuestos.

Después de más investigaciones, Bernard descubrió que la glucosa ingresa a la sangre desde el hígado. Observó que el tejido hepático contiene un polímero insoluble de glucosa llamado **glucógeno**. Este investigador concluyó que varios elementos de los alimentos (como las proteínas) se transportan al hígado, donde por reacciones químicas, se convierten en glucosa y se almacenan como glucógeno. Luego, conforme el cuerpo necesitara azúcar como combustible, el glucógeno del hígado se transformaba en glucosa, que se liberaba a la sangre para satisfacer a los tejidos con falta de glucosa. En la hipótesis de Bernard, el equilibrio entre la formación y la degradación del glucógeno en el hígado era el determinante principal para mantener la concentración relativamente constante (*homeostática*) de glucosa sanguínea.





**FIGURA 2-17 Tres polisacáridos con monómeros de azúcar idénticos pero con propiedades muy diferentes.** El glucógeno (a), almidón (b) y celulosa (c) están compuestos sólo por subunidades de glucosa, pero sus propiedades químicas y físicas son muy diferentes por las maneras distintas en que se unen los monómeros (los tres tipos diferentes de uniones se indican con números en un círculo). Las moléculas de glucógeno son las más ramificadas, las moléculas de almidón adquieren una configuración helicoidal y las moléculas de celulosa son muy largas y sin ramificación.

Mientras que el glucógeno y el almidón almacenan energía, las moléculas de celulosa se agrupan en fibras resistentes adecuadas para su función estructural. Las micrografías electrónicas coloreadas muestran los gránulos de glucógeno en una célula de hígado, granos de almidón (amiloplastos) en una semilla vegetal y las fibras de celulosa en una pared celular vegetal; cada una se indica con una flecha. (FOTOS EN RECUADROS: [ARRIBA] DON FAWCETT/VISUALS UNLIMITED; [CENTRO] JEREMY BURGESS/PHOTO RESEARCHERS; [ABAJO] CABISCO/VISUALS UNLIMITED.)

La hipótesis de Bernard resultó correcta. La molécula que nombré glucógeno es un tipo de **polisacárido**, un polímero de azúcares unitarios unidos por enlaces glucosídicos.

**Glucógeno y almidón: polisacáridos nutricionales** El glucógeno es un polímero ramificado que contiene un solo tipo de monómero: glucosa (fig. 2-17a). La mayoría de las unidades de azúcar de una molécula de glucógeno se unen entre sí mediante enlaces glucosídicos  $\alpha(1 \rightarrow 4)$  (enlace tipo 2 en la figura 2-17a). Los puntos de ramificación se forman por un azúcar unido con tres unidades vecinas, en lugar de dos, como en los segmentos no ramificados del polímero. El vecino adicional, que forma la rama, se une por un enlace glucosídico  $\alpha(1 \rightarrow 6)$  (enlace tipo 1 en la figura 2-17a).

El glucógeno sirve como almacén de energía química sobrante en la mayoría de los animales. Por ejemplo, los músculos esqueléticos de seres humanos casi siempre contienen glucógeno suficiente para funcionar durante 30 min de actividad moderada. Con base en varios factores, el peso molecular del glucógeno casi siempre varía entre 1 y 4 millones de daltons; cuando se almacena en las células, se concentra en lo que parecen gránulos irregulares con tinción oscura en las micrografías electrónicas (fig. 2-17a, derecha).

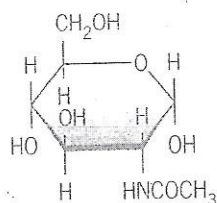
La mayoría de las plantas almacenan su energía química excedente en forma de **almidón**, que al igual que el glucógeno, es un polímero de glucosa. Por ejemplo, las papas y los cereales consisten sobre todo en almidón. En realidad, el almidón es una



mezcla de dos polímeros diferentes, amilosa y amilopectina. La amilosa es una molécula helicoidal no ramificada cuyos azúcares se unen por enlaces  $\alpha(1 \rightarrow 4)$  (fig. 2-17b), mientras que la amilopectina es ramificada. La amilopectina difiere del glucógeno en que está mucho menos ramificada y tiene un patrón de ramificación irregular. El almidón se almacena como gránulos densos, o *granos de almidón*, incluidos en organelos rodeados por una membrana (*plástidos*) dentro de la célula vegetal (fig. 2-17b, derecha). Aunque los animales no sintetizan almidón, tienen una enzima (*amilasa*) que lo hidroliza con facilidad.

**Celulosa, quitina y glucosaminoglucanos: polisacáridos estructurales**  
Aunque algunos polisacáridos constituyen reservas energéticas fáciles de digerir, otros forman materiales estructurales resistentes y duraderos. Por ejemplo, el almidón y el lino consisten sobre todo en celulosa, que es el principal componente de las paredes celulares. Las telas de algodón deben su durabilidad a las largas moléculas no ramificadas de celulosa, ordenadas en agregados lado a lado para formar cables moleculares (fig. 2-17c), con una construcción ideal para resistir fuerzas de tracción (de tensión). Al igual que el glucógeno y el almidón, la celulosa consiste sólo en monómeros de glucosa; sus propiedades difieren tanto de estos polisacáridos porque las unidades de glucosa se unen por enlaces  $\beta(1 \rightarrow 4)$  (enlace tipo 3 en la figura 2-17c), en lugar de enlaces  $\alpha(1 \rightarrow 4)$ . Lo que resulta irónico es que los animales multicelulares (con raras excepciones) carecen de la enzima necesaria para degradar la celulosa, que es el material orgánico más abundante en la Tierra y es rico en energía química. Los animales que "sobreviven" con la digestión de la celulosa, como las termitas y las ovejas, lo hacen porque alojan bacterias y protozoarios que sintetizan la enzima necesaria, la celulasa.

No todos los polisacáridos biológicos consisten en monómeros de glucosa. La *quitina* es un polímero no ramificado del azúcar *N*-acetilglucosamina, de estructura similar a la glucosa, pero que tiene un grupo acetilamino, en lugar de un grupo hidroxilo unido al segundo carbono del anillo.



*N*-Acetilglucosamina

La quitina es un material estructural muy abundante entre los invertebrados, se encuentra sobre todo en la cubierta externa de insectos, arañas y crustáceos. La quitina es un material duro, resistente, pero flexible, parecido a ciertos plásticos. Los insectos deben gran parte de su éxito a este polisacárido con grandes opciones de adaptación (fig. 2-18).

Otro grupo de polisacáridos que tiene una estructura más compleja es el de los glucosaminoglucanos (GAG). A diferencia de los polisacáridos, tienen una estructura  $-A-B-A-B-$ , en la que A y B representan dos azúcares distintos. El GAG mejor estudiado es la heparina, que secreta las células pulmonares y de otros tejidos como respuesta a la lesión hística. La heparina impide la coagulación sanguínea, lo que previene la formación de coágulos que bloquean el flujo sanguíneo del corazón o los pulmones.

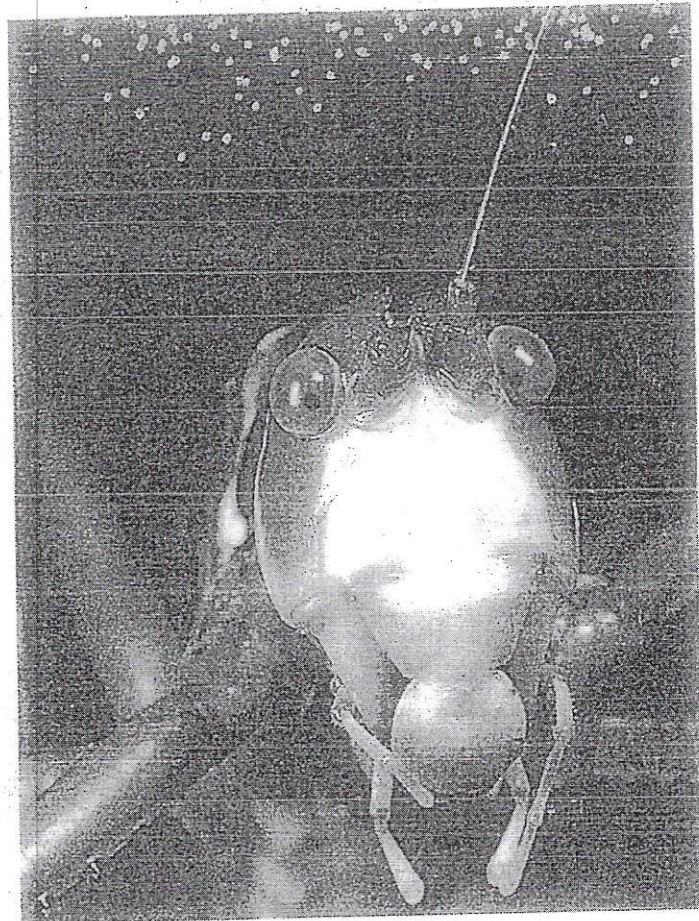


FIGURA 2-18 La quitina es el componente principal del exoesqueleto brillante de este saltamonte. (TOMADA DE ROBERT Y LINDA MITCHELL.)

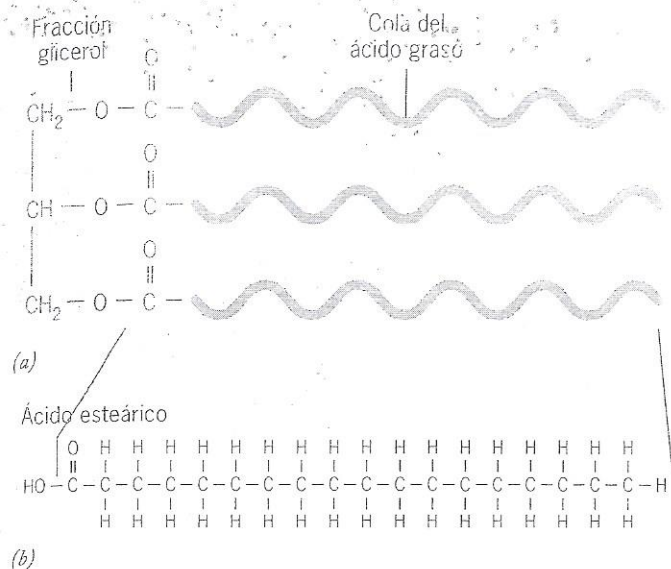
Esta tarea la realiza mediante la activación de un inhibidor (antitrombina) de una enzima clave (trombina) para la coagulación sanguínea. La heparina, que en condiciones normales se extrae de tejido porcino, se ha usado desde hace décadas para prevenir los coágulos sanguíneos en pacientes después de cirugía mayor. A diferencia de la heparina, la mayor parte de los GAG se encuentra en espacios que rodean a las células; su estructura y función se describen en la sección 7.1. Los polisacáridos más complejos se encuentran en las paredes de las células vegetales (sección 7.6).

## Lípidos

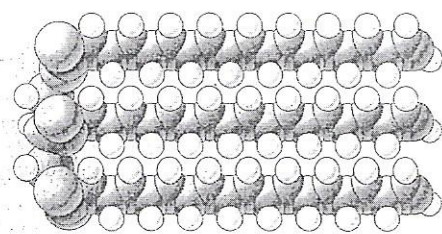
Los lípidos son un grupo diverso de moléculas biológicas no polares cuyas propiedades comunes son su capacidad para disolverse en solventes orgánicos, como cloroformo o benceno, y su incapacidad para disolverse en agua, una propiedad que explica muchas de sus funciones biológicas diversas. Los lípidos importantes en la función celular incluyen grasas, esteroides y fosfolípidos.

**Grasas** Las grasas consisten en una molécula de glicerol unida con enlaces éster a tres ácidos grasos; la molécula compuesta se denomina triacilglicerol (fig. 2-19a). Se comenzará con la consideración de la estructura de los ácidos grasos. Los ácidos grasos son cadenas largas no ramificadas de hidrocarburos con un solo grupo carboxilo en un extremo (fig. 2-19b). Como los dos extremos de una molécula de ácido graso tienen estructura muy distinta, también tienen propiedades diferentes. La cadena de hidrocar-



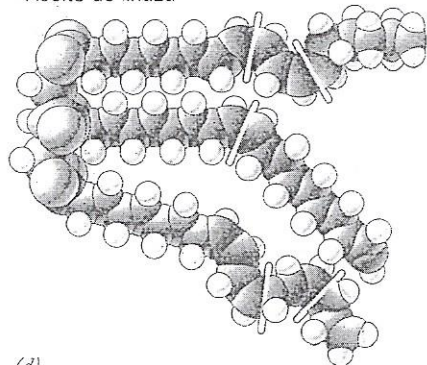


Triestearato



(c)

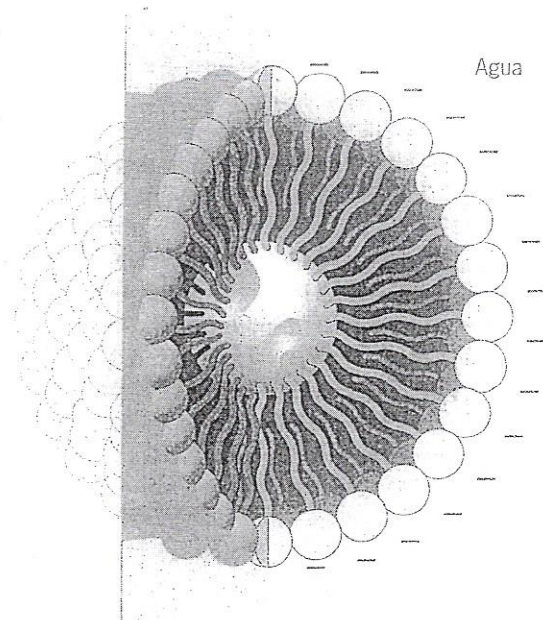
Aceite de linaza



(d)

**FIGURA 2-19 Grasas y ácidos grasos.** (a) Estructura básica de un triacilglicerol (también llamado triglicérido o grasa neutra). La fracción glicerol, indicada en color naranja, está unida por tres enlaces éster a los grupos carboxilo de tres ácidos grasos cuyas colas se muestran en verde. (b) Ácido esteárico, un ácido graso saturado de 18 carbonos, frecuente en las grasas animales. (c) Modelo tridimensional de un triestearato, un triacilglicerol que contiene tres cadenas idénticas de ácido esteárico. (d) Modelo tridimensional del aceite de linaza, un triacilglicerol derivado de semillas de linaza que tiene tres ácidos grasos insaturados (ácidos linoleico, oleico y linolénico). Los sitios de insaturación, que producen ángulos en la molécula, se indican por las barras de color amarillo y naranja.

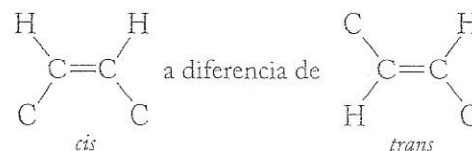
buro es hidrófoba, mientras que el grupo carboxilo ( $-\text{COOH}$ ), que tiene carga negativa en el pH fisiológico, es hidrofílico. Las moléculas que tienen regiones tanto hidrófobas como hidrofílicas se conocen como **anfipáticas**; estas moléculas tienen propiedades inusuales y de importancia biológica. Las propiedades de los



ácidos grasos pueden apreciarse si se considera un producto muy conocido: el jabón, que consiste en ácidos grasos. Hace siglos, los jabones se hacían mediante calentamiento de grasa animal en álcalis fuertes ( $\text{NaOH}$  o  $\text{KOH}$ ) para romper los enlaces entre los ácidos grasos y el glicerol. Hoy en día, la mayor parte de los jabones se obtiene de procesos sintéticos. Los jabones deben su capacidad disolvente de grasa al hecho de que el extremo hidrófobo de cada ácido graso puede incrustarse en la grasa, mientras que el extremo hidrofílico puede interactuar con el agua circundante. Como resultado, los materiales grasos se convierten en complejos (**micelas**) que pueden dispersarse con el agua (fig. 2-20).

Los ácidos grasos difieren unos de otros por la longitud de su cadena de hidrocarburo y la presencia o ausencia de enlaces dobles. Los ácidos grasos presentes en las células tienen una longitud que casi siempre varía entre 14 y 20 carbonos. Los ácidos grasos que carecen de enlaces dobles, como el ácido esteárico (fig. 2-19b), se describen como **saturados**; los que tienen enlaces dobles son **insaturados**. Los ácidos grasos naturales tienen enlaces dobles en la configuración *cis*. Los dobles enlaces (de la configuración *cis*)

producen recodos en una cadena de ácido graso. Por consiguiente, mientras más enlaces dobles tenga la cadena del ácido graso, es menor la compactación que pueden lograr estas largas cadenas. Esto reduce la temperatura a la que se licua (funde) un lípido que contiene ácidos grasos. El triestearato, cuyos ácidos grasos carecen de enlaces dobles (fig. 2-19c), es un componente fre-



producen recodos en una cadena de ácido graso. Por consiguiente, mientras más enlaces dobles tenga la cadena del ácido graso, es menor la compactación que pueden lograr estas largas cadenas. Esto reduce la temperatura a la que se licua (funde) un lípido que contiene ácidos grasos. El triestearato, cuyos ácidos grasos carecen de enlaces dobles (fig. 2-19c), es un componente fre-



cuenta de las grasas animales y permanece en estado sólido a una temperatura mayor a la ambiental. En cambio, la abundancia de enlaces dobles en las grasas vegetales explica su estado líquido, tanto en la célula vegetal como en el estante de las tiendas, y también explica el término "poliinsaturado" en su etiqueta. Las grasas que son líquidas a temperatura ambiental se denominan aceites. La figura 2-19d muestra la estructura del aceite de linaza, un lípido muy volátil extraído de las semillas de linaza que permanece en estado líquido a una temperatura mucho menor que el triestearato. Las grasas sólidas, como la margarina, se forman a partir de aceites vegetales insaturados a los que se reducen los dobles enlaces con átomos de hidrógeno (proceso llamado *hidrogenación*) mediante procesos químicos. El proceso de hidrogenación también convierte algunos de los enlaces dobles *cis* en enlaces dobles *trans*, que son rectos, no doblados. Este proceso genera grasas parcialmente hidrogenadas o grasas *trans*.

Una molécula de grasa puede contener tres ácidos grasos idénticos (como en la figura 2-19c) o puede ser una *grasa mixta*, con más de una especie de ácido graso (fig. 2-19d). La mayoría de las grasas naturales, como el aceite de oliva o mantequilla, son una mezcla de moléculas con distintas especies de ácidos grasos.

Las grasas son muy ricas en energía química; 1 g de grasa contiene dos veces más energía que 1 g de carbohidrato (por razones explicadas en la sección 3.1). Los carbohidratos funcionan sobre todo como fuente energética a corto plazo y de acceso rápido, mientras que las reservas de grasa almacenan energía para el largo plazo. Se calcula que una persona de tamaño promedio contiene alrededor de 500 g de carbohidratos, sobre todo en forma de glucógeno. Esta cantidad de carbohidrato aporta cerca de 2000 kcal de energía total. Durante el ejercicio extenuante de un día, una persona puede agotar toda su reserva de carbohidratos. En cambio, la persona promedio tiene alrededor de 16 kg de grasa (equivalentes a 144000 kcal de energía), y como todos saben, puede requerirse mucho tiempo para agotar la reserva de este material.

Como carecen de grupos polares, las grasas son muy insolubles en agua y se almacenan en las células en forma de gotas de lípido seco. Como las gotitas de lípido no contienen agua, como los gránulos de glucógeno, son una reserva energética muy concentrada. En muchos animales, la grasa está almacenada en células especiales (*adipocitos*) cuyo citoplasma está lleno con una o unas cuantas gotas grandes de lípido. Los adipocitos tienen una capacidad notable para cambiar su volumen a fin de adaptarse a las cantidades variables de grasa.

**Esteroides** Los esteroides se acumulan alrededor de un esqueleto de hidrocarburo característico de cuatro anillos. Uno de los esteroides más importantes es el *colesterol*, un componente de las membranas de las células animales y precursor en la síntesis de diversas hormonas esteroideas, como la testosterona, progesterona y estrógenos (fig. 2-21). El colesterol está casi ausente de las células vegetales, razón por la cual los aceites vegetales se consideran "libres de colesterol", pero las plantas pueden contener grandes cantidades de compuestos relacionados.

**Fosfolípidos** La figura 2-22 presenta la estructura química de un fosfolípido. La molécula se parece a la grasa (triacilglicerol), pero sólo tiene dos cadenas de ácido graso, en lugar de tres; es un *diacilglicerol*. El tercer hidroxilo de la columna central se une con un grupo fosfato mediante un enlace covalente, el cual a su

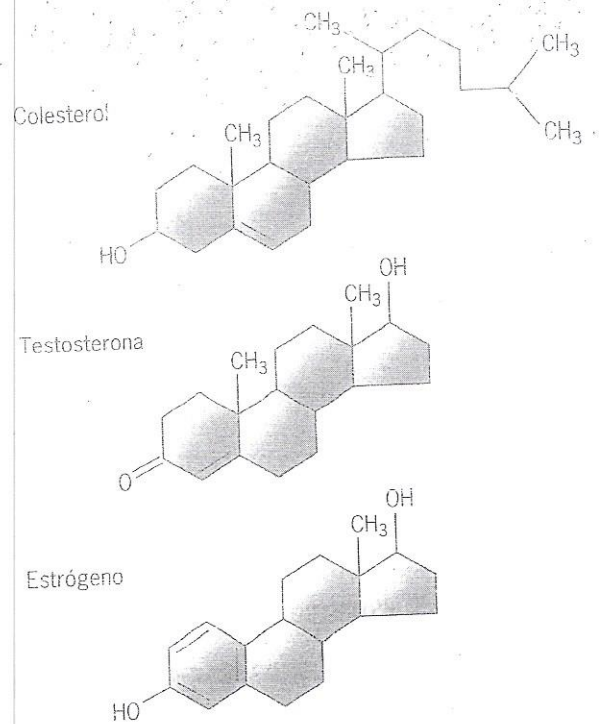


FIGURA 2-21 La estructura de los esteroides. Todos los esteroides comparten el esqueleto básico de cuatro anillos. Las diferencias aparentemente menores en la estructura química entre el colesterol, testosterona y estrógenos generan profundas diferencias biológicas.

vez se une mediante otro enlace covalente con un pequeño grupo polar, como la colina, que se muestra en la figura 2-22. Por tanto, a diferencia de las moléculas de grasa, los fosfolípidos tienen dos extremos con propiedades muy distintas: el extremo que contiene al grupo fosfato tiene un carácter hidrofílico distintivo; el otro extremo compuesto por las dos puntas de ácido graso tiene un carácter hidrófobo distintivo. Como los fosfolípidos actúan sobre todo en las membranas celulares, y como las propiedades de las

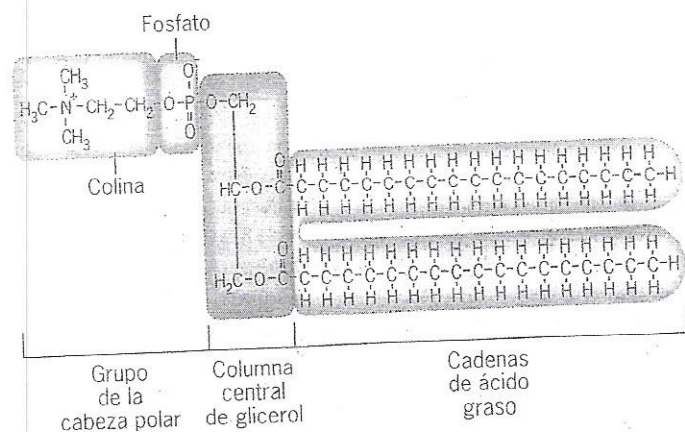


FIGURA 2-22 El fosfolípido fosfatidilcolina. La molécula consiste en una columna central de glicerol cuyos grupos hidroxilo están unidos mediante enlaces covalentes con dos ácidos grasos y un grupo fosfato. El fosfato de carga negativa también está unido con un pequeño grupo colina de carga positiva. El extremo de la molécula que contiene la fosforilcolina es hidrofílico, mientras que el extremo opuesto, consistente en la cola del ácido graso, es hidrófobo. La estructura y función de la fosfatidilcolina y otros fosfolípidos se describen con detalle en la sección 4.3.



membranas celulares dependen de sus componentes fosfolípidicos, se describirán con más detalle en las secciones 4.3 y 15.2, en relación con las membranas celulares.

## Proteínas

Las proteínas son las macromoléculas que realizan todas las actividades celulares; son las herramientas y máquinas moleculares que hacen que las cosas sucedan. Como enzimas, las proteínas aceleran mucho las reacciones metabólicas; como cables estructurales, las proteínas brindan soporte mecánico, tanto dentro de las células como en su periferia (fig. 2-23a); como hormonas, factores de crecimiento y activadores génicos, las proteínas realizan una gran cantidad de funciones reguladoras; como receptores de membrana y transportadores, determinan ante qué reacciona una célula y qué tipos de sustancias entran o salen de ella; como filamentos contráctiles y motores moleculares, constituyen la maquinaria para los movimientos biológicos. Entre sus múltiples funciones adicionales, las proteínas actúan como anticuerpos, toxinas, forman coágulos sanguíneos, absorben o refractan la luz (fig. 2-23b) y transportan sustancias de una parte del cuerpo a otra.

¿Cómo es que un tipo de molécula puede tener funciones tan variadas? La explicación reside en las estructuras moleculares ilimitadas que las proteínas pueden asumir *como grupo*. Sin embargo, cada proteína tiene una estructura única y definida que le permite realizar una función particular. Lo más importante, las proteínas tienen formas y superficies que les permiten tener interacciones *selectivas* con otras moléculas. En otras palabras, las proteínas tienen un alto grado de **especificidad**. Por ejemplo, es posible que una enzima particular que divide el DNA reconozca un segmento del DNA que contiene una secuencia específica de

ocho nucleótidos, al tiempo que ignora todas las demás 65 535 secuencias posibles formadas por este número de nucleótidos.

**Los bloques de construcción de las proteínas** Las proteínas son polímeros formados por monómeros de aminoácidos. Cada proteína tiene una secuencia única de aminoácidos que da a la molécula sus propiedades únicas. Muchas de las capacidades de una proteína pueden comprenderse si se examinan las propiedades químicas de sus aminoácidos constituyentes. **Son 20 los aminoácidos distintos** usados habitualmente en la construcción de proteínas, ya sea de un virus o un humano. Es necesario considerar dos aspectos de la estructura del aminoácido: uno que es común a todos y el que es único de cada aminoácido. Se considerarán primero las propiedades compartidas.

**Las estructuras de los aminoácidos** Todos los aminoácidos tienen un grupo carboxilo y un grupo amino, separados entre sí por un solo átomo de carbono, el carbono  $\alpha$  (fig. 2-24a,b). En una solución acuosa neutra, el grupo carboxilo  $\alpha$  pierde su protón y existe en un estado con carga negativa ( $-\text{COO}^-$ ), y el grupo amino  $\alpha$  acepta un protón y se encuentra en estado con carga positiva ( $\text{NH}_3^+$ ) (fig. 2-24b). En la página 43 se indicó que los átomos de carbono unidos con cuatro grupos distintos existen en dos configuraciones (*estereoisómeros*) que no pueden superponerse entre sí. Los aminoácidos también tienen átomos de carbono asimétricos. Excepto por la glicina, el carbono  $\alpha$  de los aminoácidos se une con cuatro grupos distintos, por lo que cada aminoácido puede existir en una forma D o L (fig. 2-25). Los aminoácidos usados en la síntesis de una proteína en un ribosoma siempre son aminoácidos L. La "selección" de aminoácidos L debe haber ocurrido muy temprano en la evolución celular y se ha conservado durante miles



(a)



(b)

**FIGURA 2-23** Dos ejemplos de las miles de estructuras biológicas compuestas sobre todo por proteína. Éstas incluyen (a) plumas, que son adaptaciones en las aves para aislamiento térmico, vuelo e identificación

sexual, y (b) las lentes oculares, como en esta araña lanzadora de red, que enfoca los rayos de luz. (A: DARRELL GULIN/GETTY IMAGES; B: MANTIS WILDLIFE FILMS/OXFORD SCIENTIFIC FILMS/ANIMALS ANIMALS.)



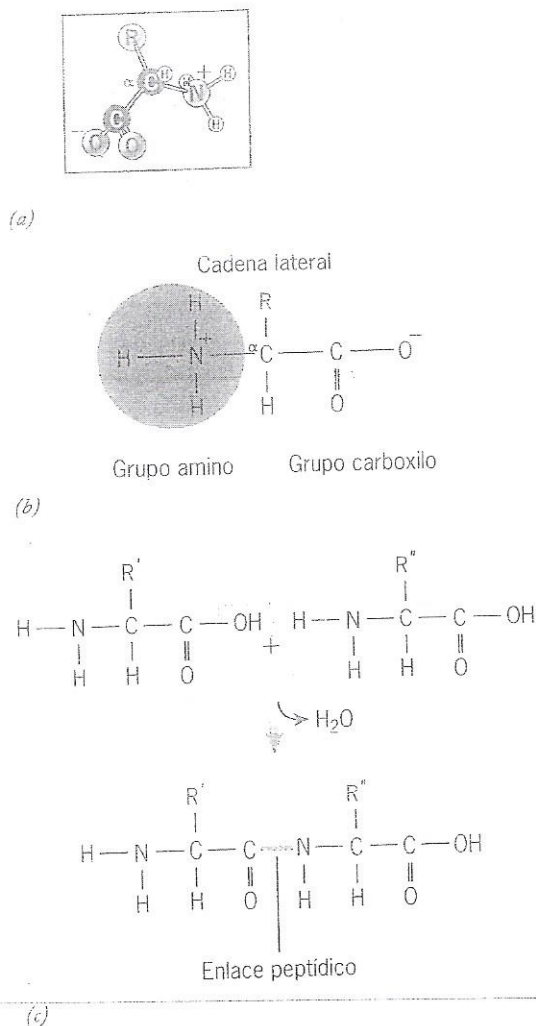


FIGURA 2-24 Estructura de aminoácido. Modelo de esferas y barras (a) y fórmula química (b) de un aminoácido en el que R puede ser cualquiera de varios grupos químicos (fig. 2-26). (c) La formación de un enlace peptídico ocurre por condensación de dos aminoácidos, que aquí se presentan en estado sin carga. En la célula, esta reacción ocurre en un ribosoma, cuando un aminoácido se transfiere de una molécula portadora (tRNA) al extremo de una cadena polipeptídica en crecimiento (fig. 11-49).

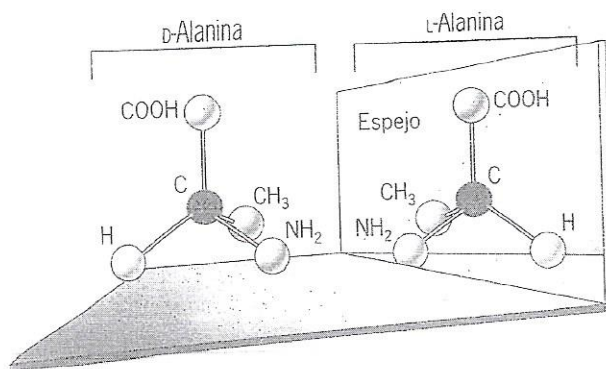
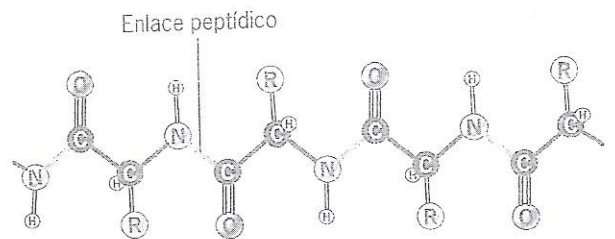


FIGURA 2-25 Estereoisomerismo de aminoácido. Como el carbono  $\alpha$  de todos los aminoácidos, salvo la glicina, está unido con cuatro grupos diferentes, existen dos estereoisómeros posibles. Se muestran las formas D y L de la alanina.

de millones de años. Sin embargo, los microorganismos utilizan D-aminoácidos en la síntesis de ciertos péptidos pequeños, incluidos los de la pared celular y varios antibióticos (p. ej., gramicidina A).

Durante el proceso de síntesis de proteína, cada aminoácido se une con dos aminoácidos más y forman un polímero largo, continuo, no ramificado llamado **cadena polipeptídica**. Los aminoácidos que conforman esta cadena se unen por **enlaces peptídicos**, formados por la unión del grupo carboxilo de un aminoácido y el grupo amino de su vecino, con la eliminación de una molécula de agua (fig. 2-24c). Una cadena polipeptídica compuesta por una hilera de aminoácidos unidos por enlaces peptídicos tiene la siguiente columna central:



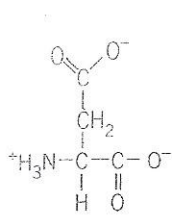
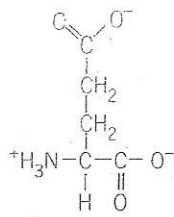
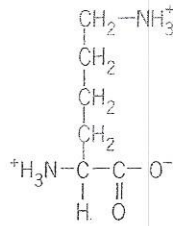
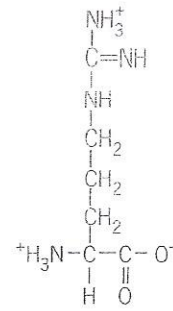
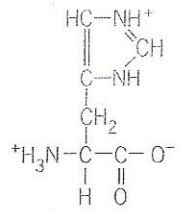
La cadena polipeptídica "promedio" contiene alrededor de 450 aminoácidos. El polipéptido más largo conocido, que se encuentra en la proteína muscular titina, contiene más de 30 000 aminoácidos. Una vez incorporados en una cadena polipeptídica los aminoácidos se denominan **residuos**. El residuo de un extremo de la cadena, el **extremo N**, contiene un aminoácido con un grupo amino  $\alpha$  libre (no unido), mientras que el residuo en el extremo contrario, el **extremo C**, tiene un grupo carboxilo  $\alpha$  libre. Además de los aminoácidos, muchas proteínas contienen otros tipos de componentes que se agregan después de la síntesis de polipéptido. Estos incluyen carbohidratos (**glucoproteínas**), grupos que contienen metales (**metaloproteínas**) y grupos orgánicos (p. ej., **flavoproteínas**).

**Las propiedades de las cadenas laterales** La columna central, o cadena principal, del polipéptido está formada por la parte de cada aminoácido que es común a todos ellos. La **cadena lateral** o **grupo R** (fig. 2-24), unida al carbono  $\alpha$ , es muy variable entre los 20 bloques de construcción y es esta variabilidad la que al final da a las proteínas sus estructuras y actividades diversas. Si las diversas cadenas laterales de los aminoácidos se consideran en conjunto, presentan una gran variedad de características estructurales, varían desde los que tienen carga completa hasta los hidrófobos y pueden participar en enlaces covalentes y no covalentes muy diversos. Como se explica en el capítulo siguiente, las cadenas laterales de los "sitios activos" de las enzimas pueden facilitar (catalizar) muchas reacciones orgánicas distintas. Las características variadas de las cadenas laterales de los aminoácidos son importantes tanto para las interacciones **intramoleculares**, que determinan la estructura y actividad de la molécula, como para las **intermoleculares**, que determinan la relación de un polipéptido con otras moléculas, incluidos otros polipéptidos (pág. 59).

Los aminoácidos se clasifican según las características de sus cadenas laterales. En términos generales, caen en cuatro categorías: polares con carga, polares sin carga, no polares y aquellos con propiedades únicas (fig. 2-26).

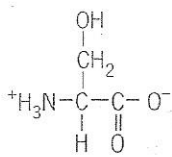
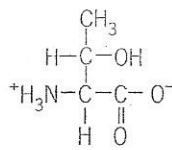
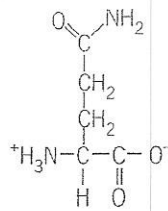
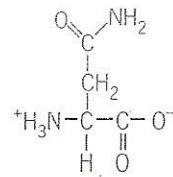
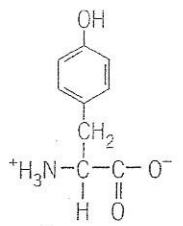
1. **Polares con carga.** Los aminoácidos de este grupo incluyen el ácido aspártico, ácido glutámico, lisina y arginina. Estos cuatro



**Polares con carga**Ácido aspártico  
(Asp o D)Ácido glutámico  
(Glu o E)Lisina  
(Lys o K)Arginina  
(Arg o R)Histidina  
(His o H)

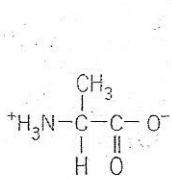
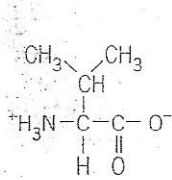
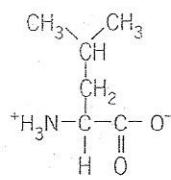
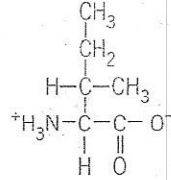
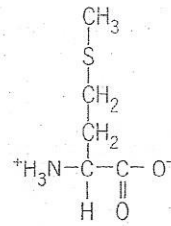
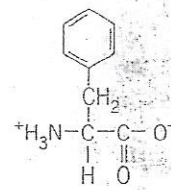
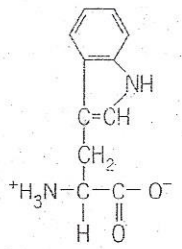
Propiedades de las cadenas laterales (grupo R):

Las cadenas laterales hidrofílicas actúan como ácidos o bases que tienden a tener cargas completas (+ o -) en condiciones fisiológicas. Las cadenas laterales forman enlaces iónicos que a menudo participan en reacciones químicas.

**Polares sin carga**Serina  
(Ser o S)Treonina  
(Thr o T)Glutamina  
(Gln o Q)Asparagina  
(Asn o N)Tirosina  
(Tyr o Y)

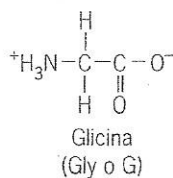
Propiedades de la cadena lateral:

Las cadenas laterales hidrofílicas tienden a tener cargas parciales + o - que les permiten participar en reacciones químicas, formar puentes de H y relacionarse con agua.

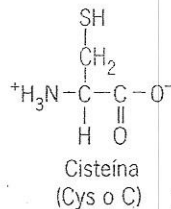
**No polares**Alanina  
(Ala o A)Valina  
(Val o V)Leucina  
(Leu o L)Isoleucina  
(Ile o I)Metionina  
(Met o M)Fenilalanina  
(Phe o F)Triptófano  
(Trp o W)

Propiedades de la cadena lateral:

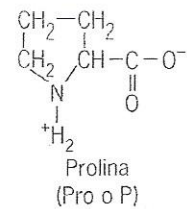
La cadena lateral hidrófoba consiste casi toda en átomos de C e H. Estos aminoácidos tienden a formar el centro de las proteínas solubles, sepultados lejos del medio acuoso. Tienen una función importante en las membranas porque se vinculan con la bicapa lipídica.

**Cadenas laterales con propiedades únicas**Glicina  
(Gly o G)

La cadena lateral está constituida sólo por un átomo de hidrógeno y puede adaptarse a un ambiente hidrófilo o hidrófobo. La glicina reside a menudo en sitios en donde los dos polipéptidos están en contacto estrecho.

Cisteína  
(Cys o C)

Aunque la cadena lateral tiene una naturaleza polar sin carga, posee la propiedad única de formar un enlace covalente con otra cisteína para formar un enlace disulfuro.

Prolina  
(Pro o P)

Aunque la cadena lateral tiene una naturaleza hidrófoba, tiene la propiedad única de crear dobleces en las cadenas polipeptídicas y alterar estructuras secundarias ordenadas.

FIGURA 2-26 Estructura química de los aminoácidos. Estos 20 aminoácidos son los más frecuentes en las proteínas y, en particular, los codificados por el DNA. Pueden existir otros aminoácidos como resultado de alguna modificación a alguno de los que se presentan. Los amino-

ácidos se clasifican en cuatro grupos según la naturaleza de sus cadenas laterales, como se describe en el texto. Todas las moléculas se ilustran como aminoácidos libres en su estado ionizado, como se encontrarían en solución con pH neutro.



aminoácidos tienen cadenas laterales que se cargan por completo; o sea, que las cadenas laterales contienen ácidos y bases orgánicos relativamente fuertes. La figura 2-27 muestra las reacciones de ionización del ácido glutámico y la lisina. Con pH fisiológico, las cadenas laterales de estos aminoácidos casi siempre se encuentran en estado con carga plena. Por consiguiente, son capaces de formar enlaces iónicos con otras especies cargadas en la célula. Por ejemplo, los residuos de arginina con carga positiva de las proteínas histonas, se unen mediante enlaces iónicos con los grupos fosfato con carga negativa del DNA (fig. 2-3). La histidina también se considera un aminoácido polar con carga, aunque en la mayor parte de los casos sólo tiene una carga parcial en el pH fisiológico. De hecho, por su capacidad para ganar o perder un protón en el intervalo fisiológico de pH la histidina es un residuo muy importante en el sitio activo de muchas proteínas (como en la figura 3-13).

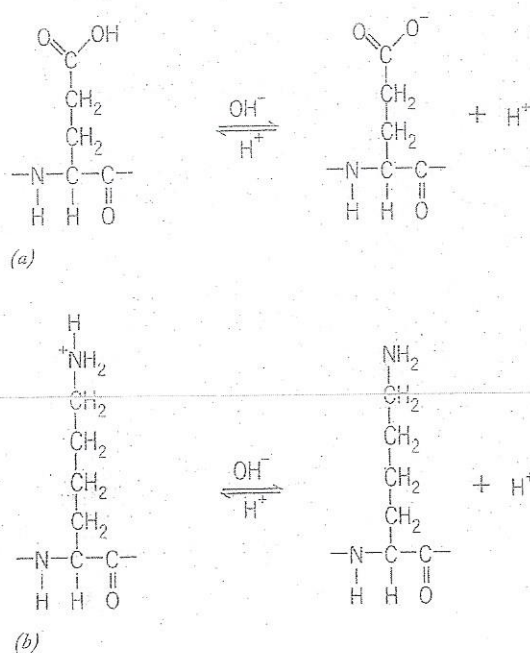
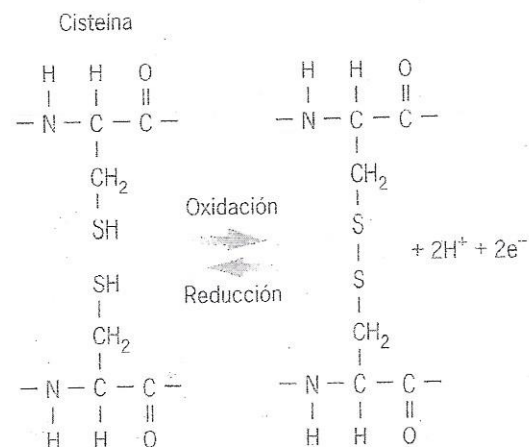


FIGURA 2-27 La ionización de aminoácidos polares, con carga. (a) La cadena lateral del ácido glutámico pierde un protón cuando su grupo ácido carboxílico se ioniza. El grado de ionización del grupo carboxilo depende del pH del medio: cuanto más alta es la concentración de iones hidrógeno (pH bajo), menor es el porcentaje de grupos carboxilo en estado ionizado. Por el contrario, un aumento del pH incrementa la ionización del protón del grupo carboxilo, lo que eleva el porcentaje de las cadenas laterales de ácido glutámico con cargas negativas. El pH en el cual 50% de las cadenas laterales está ionizado y 50% no, se conoce como pK, que es 4.4 para la cadena lateral del ácido glutámico libre. Con pH fisiológico, casi todos los residuos del ácido glutámico del polipéptido tienen carga negativa. (b) La cadena lateral de la lisina se ioniza cuando su grupo amino gana un protón. Cuanto más alta es la concentración de iones hidróxido (pH alto), menor es el porcentaje de grupos amino con carga positiva. El pH en el cual 50% de las cadenas laterales de la lisina está cargado y 50% no, es 10.0, que es el pK para la cadena lateral de la lisina libre. Con pH fisiológico, todos los residuos de lisina de un polipéptido tienen carga positiva. Una vez incorporados en un polipéptido el pK de un grupo cargado depende mucho del ambiente circundante.

2. *Polares sin carga.* Las cadenas laterales de estos aminoácidos tienen una carga positiva o negativa parcial y por tanto pueden formar enlaces de hidrógeno con otras moléculas, incluida el agua. A menudo, estos aminoácidos son muy reactivos. En esta categoría se incluyen la asparagina y glutamina (las amidas del ácido aspártico y del ácido glutámico), treonina, serina y tirosina.
3. *No polares.* Las cadenas laterales de estos aminoácidos son hidrófobas e incapaces de formar enlaces electrostáticos o de interactuar con agua. Los aminoácidos de esta categoría son alanina, valina, leucina, isoleucina, triptófano, fenilalanina y metionina. Las cadenas laterales de los aminoácidos no polares casi siempre carecen de oxígeno y nitrógeno. Varían sobre todo en tamaño y forma, lo que permite que uno u otro de ellos se empaque en forma compacta en un espacio particular en el centro de una proteína, y se relaciona con otro como resultado de las fuerzas de van der Waals e interacciones hidrófobas.
4. *Los otros tres aminoácidos.* La glicina, prolina y cisteína tienen propiedades únicas que los separan de los otros aminoácidos. La cadena lateral de glicina consiste sólo en un átomo de hidrógeno y la glicina es un aminoácido muy importante justamente por esta razón. Debido a la falta de una cadena lateral, los residuos de glicina brindan un sitio en el que las columnas centrales de dos polipéptidos (o dos segmentos del mismo polipéptido) pueden aproximarse mucho entre sí. Además, la glicina es más flexible que los otros aminoácidos y permite que algunas partes de la columna central se muevan o formen una bisagra. La prolina es única porque su grupo amino forma parte de un anillo (lo que lo hace un iminoácido). La prolina es un aminoácido hidrófobo que no se adapta con facilidad en una estructura secundaria ordenada, como una hélice  $\alpha$  (pág. 54), lo que a menudo produce dobleces o bisagras. La cisteína contiene un grupo sulfhidrilo reactivo ( $-\text{SH}$ ); a menudo establece enlaces covalentes con otro residuo de cisteína, como un puente disulfuro ( $-\text{SS}-$ ).



A menudo se forman puentes de disulfuro entre dos cisteínas que están distantes una de otra en la estructura del polipéptido o incluso en dos polipéptidos separados. Los puentes de disulfuro ayudan a estabilizar las intrincadas formas de las proteínas, en particular aquellas que se presentan fuera de las células donde son sometidas a tensión física y química adicional.

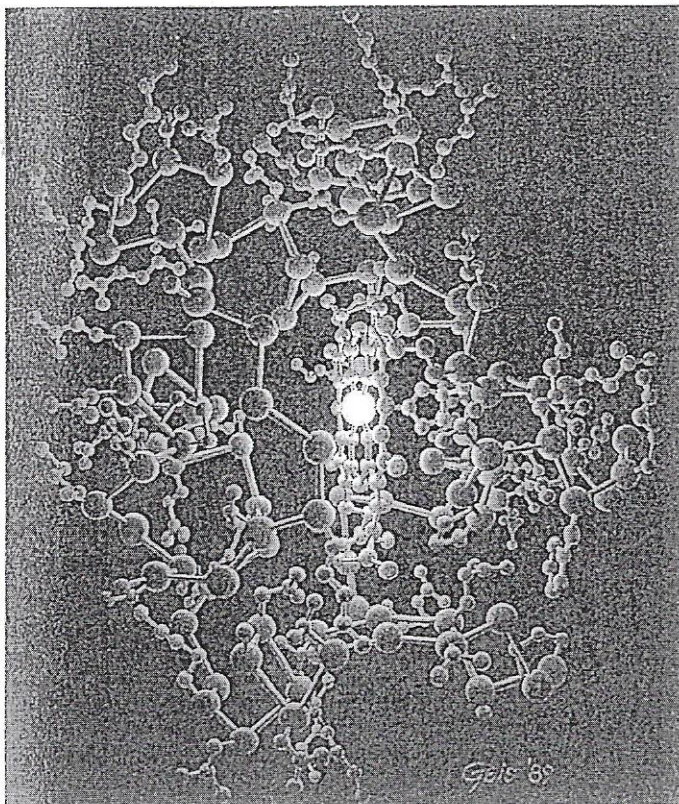


No todos los aminoácidos descritos en esta sección se encuentran en todas las proteínas, tampoco se distribuyen en forma equivalente. Además, existen varios aminoácidos más en las proteínas, pero provienen de alteraciones en las cadenas laterales de los 20 aminoácidos básicos *después* de su incorporación en la cadena polipeptídica. Por tal razón, se llaman **modificaciones postraduccionales (PTM, *posttranslational modifications*)**. Se han documentado docenas de tipos distintos de PTM. La PTM más difundida e importante es la adición de un grupo fosfato a un residuo de serina, treonina o tirosina. Las PTM pueden producir cambios espectaculares en las propiedades y función de una proteína, los más notables es la modificación de su estructura tridimensional, nivel de actividad, localización dentro de la célula, duración de su vida y/o sus interacciones con otras moléculas. La presencia o ausencia de un solo grupo fosfato en una proteína reguladora clave es capaz de determinar si una célula se comporta como cancerosa o como normal. A causa de las PTM, un solo polipéptido puede existir como varias moléculas biológicas distintas.

El carácter iónico, polar o no polar de las cadenas laterales de un aminoácido es muy importante para la estructura y función de una proteína. Las proteínas más solubles (o sea, no de membrana) se construyen de tal manera que los residuos polares se sitúan en la superficie de la molécula, donde pueden relacionarse con el agua circundante y contribuir a la solubilidad de la proteína en

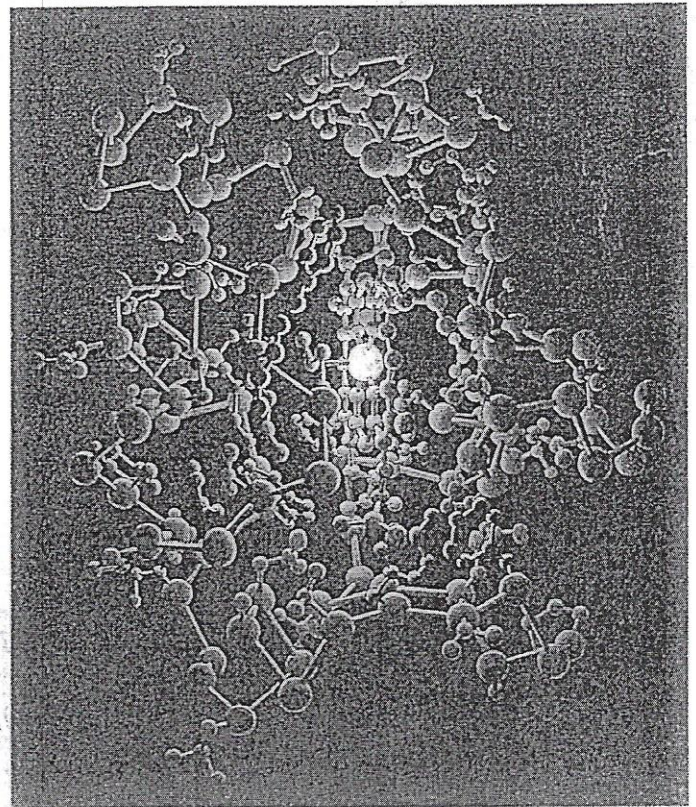
una solución acuosa (fig. 2-28a). En cambio, los residuos no polares se sitúan sobre todo en el centro de la molécula (fig. 2-28b). Los residuos hidrófobos del interior de la proteína a menudo se aglomeran juntos, lo que crea un tipo de rompecabezas tridimensional en el que las moléculas de agua casi siempre se excluyen. Las interacciones hidrófobas entre las cadenas laterales no polares de estos residuos son la fuerza impulsora durante el plegamiento de las proteínas (pág. 62) y contribuyen mucho a la estabilidad general de la proteína. En muchas enzimas, los grupos polares reactivos se proyectan hacia el interior no polar, lo que da a la proteína su actividad catalítica. Por ejemplo, un ambiente no polar puede aumentar las interacciones iónicas entre grupos cargados que de otra manera se reducirían por la competencia con el agua en un ambiente acuoso. Algunas reacciones que podrían ocurrir a una velocidad imperceptible en el agua pueden ocurrir en millonésimas de segundo dentro de la proteína.

**La estructura de las proteínas** En ningún aspecto de la biología se ilustra mejor la relación íntima entre la forma y la función que en las proteínas. La estructura de la mayoría de las proteínas está definida y es predecible del todo. Cada aminoácido en una de estas macromoléculas gigantes se localiza en un sitio específico dentro de la estructura, lo que da a la proteína la forma y reactividad precisas que se requieren para el trabajo que va a realizar. La estructura proteínica puede describirse en varios niveles de orga-



(a)

**FIGURA 2-28** Disposición de residuos hidrófilos e hidrófobos de aminoácidos en la proteína soluble del citocromo c. (a) Las cadenas laterales hidrófilas, que se muestran en verde, se sitúan sobre todo en la superficie de la proteína, donde están en contacto con el medio acuoso circundante. (b) Los residuos hidrófobos, en rojo, se localizan principal-



(b)

mente en el centro de la proteína, sobre todo en la proximidad del grupo hem central. (ILUSTRACIÓN, IRVING GEIS. IMAGEN DE IRVING GEIS COLLECTION/HOWARD HUGHES MEDICAL INSTITUTE. DERECHOS PROPIEDAD DE HHMI. REPRODUCIDA SÓLO CON AUTORIZACIÓN.)



nización, cada uno subraya un aspecto diferente y todos dependen de cuatro tipos diferentes de interacciones. Por convención, se describen cuatro de estos niveles: *primario*, *secundario*, *terciario* y *cuaternario*. El primero, la estructura primaria, se refiere a la secuencia de aminoácidos en una proteína, mientras que los otros tres se refieren a la organización de la molécula en el espacio. Para comprender el mecanismo de acción y la función biológica de una proteína, es indispensable saber cómo se construye una proteína.

**Estructura primaria** La estructura primaria de un polipéptido es la secuencia lineal específica de aminoácidos que constituyen la cadena. Con 20 bloques distintos, el número de polipéptidos diferentes que puede formarse es  $20^n$ , donde  $n$  es el número de aminoácidos en la cadena. Como la mayoría de los polipéptidos contienen mucho más de 100 aminoácidos, la variedad de secuencias posibles es ilimitada. La información para el orden preciso de aminoácidos en cada proteína que un organismo produce está codificada en el genoma de ese organismo.

Como se explica más adelante, la secuencia de aminoácidos aporta la información necesaria para determinar la forma tridimensional de una proteína y, por tanto, su función. Por lo tanto, la secuencia de aminoácidos es crucial y es probable que los cambios producidos en la secuencia como resultado de mutaciones genéticas en el DNA no sean tolerables. El primer ejemplo y el mejor estudiado de esta relación es el cambio en la secuencia de aminoácidos de la hemoglobina que causan la enfermedad *anemia drepanocítica*. Esta anemia grave y hereditaria se debe a un solo cambio en la secuencia de aminoácidos en la molécula de hemoglobina: un residuo no polar de vaina se encuentra donde debiera estar un ácido glutámico con carga. Este cambio en la estructura de la hemoglobina puede tener un efecto espectacular en la forma de los eritrocitos, los transforma de células discoides en células falciformes (fig. 2-29) que tienden a taponar los vasos sanguíneos pequeños, lo que causa dolor y crisis que ponen en peligro la vida. No todos los cambios en los aminoácidos tienen un efecto tan drástico, como se demuestra por las diferencias en la secuencia de aminoácidos en la misma proteína en organismos relacionados. El grado en que se toleran los cambios en la

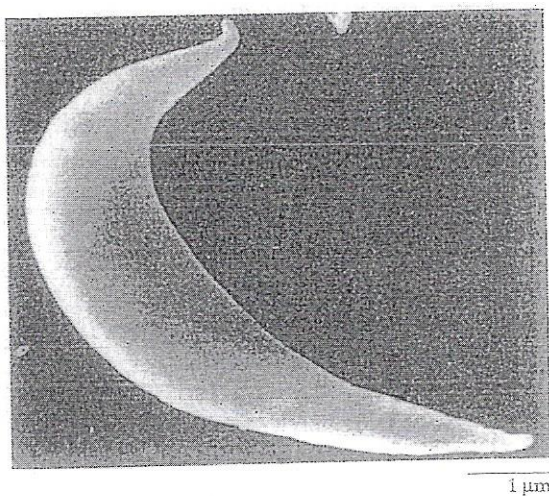


FIGURA 2-29 Micrografía electrónica de barrido de un eritrocito de una persona con anemia drepanocítica. Compárese con la micrografía de un eritrocito normal en la figura 4-32a. (CORTESÍA DE J. T. THORNTON, B. F. CAMERON Y R. C. LEIF.)

secuencia primaria depende del grado en que se alteran la forma de la proteína o los residuos funcionales críticos.

Frederick Sanger et al. fueron los primeros en identificar la secuencia de aminoácidos de una proteína en la *Cambridge University*, a principios del decenio de 1950. La insulina bovina se eligió para el estudio por su disponibilidad y tamaño pequeño: dos cadenas polipeptídicas de 21 y 30 aminoácidos. La *identificación de la secuencia* de la insulina fue una hazaña en el campo emergente de la biología molecular. Reveló que las proteínas, las moléculas más complejas de las células, tienen una subestructura definible que no es regular ni repetitiva, a diferencia de los polisacáridos. Cada polipéptido particular, ya sea insulina o algún otro, tiene una secuencia específica de aminoácidos que no varía de una molécula a otra. Con el advenimiento de las técnicas para identificación rápida de la secuencia de DNA (sección 18.15), la estructura primaria de un polipéptido puede deducirse a partir de la secuencia de nucleótidos del gen que lo codifica. En los últimos años se descubrieron las secuencias completas de los genomas de cientos de organismos, incluidos los humanos. Al final, esta información permitirá a los investigadores aprender sobre todas las proteínas que puede producir un organismo. Sin embargo, la traducción de la información sobre la secuencia primaria al conocimiento de los niveles más altos de la estructura proteínica todavía es un desafío formidable.

**Estructura secundaria** Toda la materia existe en el espacio y por tanto tiene una expresión tridimensional. Las proteínas se forman mediante enlaces entre una gran cantidad de átomos; por consiguiente, su forma es compleja. El término *conformación* se refiere a la disposición tridimensional de los átomos de una molécula, o sea, su organización espacial. La estructura secundaria describe la conformación de porciones de la cadena polipeptídica. Los estudios iniciales sobre la estructura secundaria fueron realizados por Linus Pauling y Robert Corey del *California Institute of Technology*. Mediante el estudio de la estructura de péptidos simples consistentes en unos cuantos aminoácidos unidos, Pauling y Corey concluyeron que las cadenas polipeptídicas existen en conformaciones preferidas que permiten el máximo número posible de enlaces hidrógeno entre aminoácidos vecinos.

Se propusieron dos conformaciones. En una, la columna central del polipéptido asumía la forma de una espiral giratoria cilíndrica llamada *hélice alfa* ( $\alpha$ ) (fig. 2-30a,b). La columna central se encuentra en el interior de la hélice y las cadenas laterales se proyectan hacia fuera. La estructura helicoidal se estabiliza con enlaces de hidrógeno entre los átomos de un enlace peptídico y los situados justo arriba y debajo de éste en la espiral (fig. 2-30c). Los patrones de difracción de rayos X de las proteínas reales producida durante la década de 1950 descubrieron la existencia de la hélice  $\alpha$ , primero en la proteína queratina encontrada en el pelo y más tarde en varias proteínas unidas con oxígeno, como la mioglobina y la hemoglobina (fig. 2-34). Las superficies de los lados opuestos de una hélice  $\alpha$  pueden tener propiedades contrastantes. En las proteínas hidrosolubles, la superficie externa de una hélice  $\alpha$  a menudo contiene residuos polares en contacto con el solvente, mientras que la superficie interna casi siempre tiene cadenas laterales no polares.

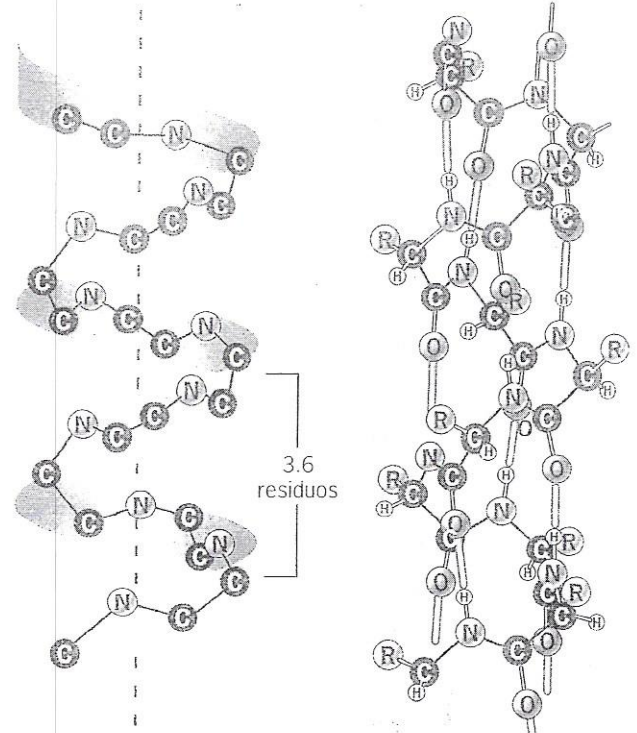
La segunda conformación propuesta por Pauling y Corey fue la *hoja plegada beta* ( $\beta$ ), que consiste en varios segmentos de un polipéptido dispuestos lado a lado. A diferencia de la forma





(a)

**FIGURA 2-30 La hélice  $\alpha$ .** (a) Linus Pauling (izquierda) y Robert Corey con un modelo en madera de la hélice  $\alpha$ . El modelo tiene una escala de 1 pulgada por Å, lo que representa una ampliación de 254 millones de veces. (b) Trayectoria helicoidal alrededor de un eje central que sigue la columna central del polipéptido en una región de la hélice  $\alpha$ . Cada giro completo ( $360^\circ$ ) de la hélice corresponde a 3.6 residuos de aminoácidos. La distancia sobre el eje entre residuos adyacentes es de 1.5 Å. (c) Disposición de los átomos de la columna central de la hélice  $\alpha$  y los enlaces



(b)

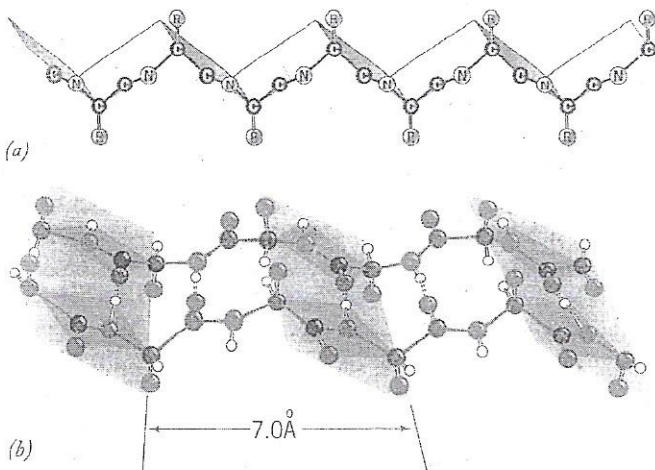
(c)

de hidrógeno que se forman entre los aminoácidos. Por la rotación helicoidal, los enlaces peptídicos de cada cuatro aminoácidos quedan muy próximos entre sí. La unión de un grupo carbonilo ( $C=O$ ) de un enlace peptídico con el grupo imino ( $H-N$ ) de otro enlace peptídico da lugar a la formación de enlaces de hidrógeno entre ellos. Los enlaces de hidrógeno (barras naranja) son paralelos al eje del cilindro y por tanto mantienen unidos los giros de la cadena. (A: POR CORTESÍA DE THE ARCHIVES, CALIFORNIA INSTITUTE OF TECHNOLOGY.)

cilíndrica espiral de la hélice  $\alpha$ , la columna central de cada segmento de polipéptido (o **cadena  $\beta$** ), en una hoja  $\beta$  asume una conformación plegada o plisada (fig. 2-31a). Como la hélice  $\alpha$ , la hoja  $\beta$  también se caracteriza por una gran cantidad de enlaces de hidrógeno, pero éstos se orientan en forma perpendicular al eje longitudinal de la cadena polipeptídica y se proyectan desde una parte de la cadena a la otra (fig. 2-31b). Como la hélice  $\alpha$ , la hoja  $\beta$  también se ha encontrado en muchas proteínas. Debido a que las cadenas  $\beta$  están muy extendidas, la hoja  $\beta$  resiste las fuerzas

de tracción (de tensión). La seda está formada por una proteína que contiene una gran cantidad de hojas  $\beta$ ; se cree que las fibras de seda deben su fuerza a esta característica estructural. Un hecho notable es que una sola fibra de hilo de araña, que puede tener un grosor 10 veces menor que un pelo de ser humano, es casi cinco veces más fuerte que una fibra de acero de peso comparable.

Las partes de una cadena polipeptídica que no están organizadas en una hélice  $\alpha$  o en una hoja  $\beta$  pueden consistir en bisagras, ángulos, giros o extensiones digitiformes. A menudo, éstas

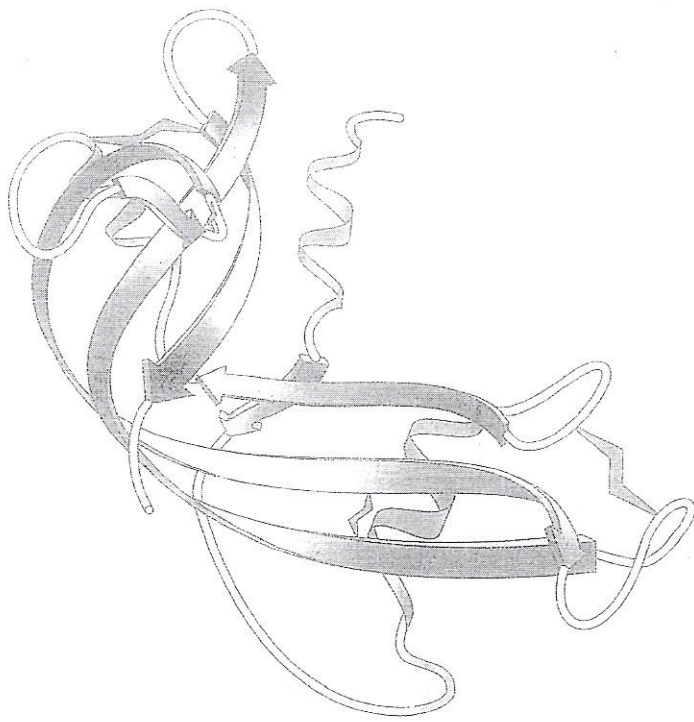


(a)

(b)

**FIGURA 2-31 La hoja  $\beta$  plisada.** (a) Cada polipéptido de la hoja  $\beta$  asume una conformación extendida, pero plisada conocida como cadena  $\beta$ . Los pliegues se deben a la localización de los carbonos  $\alpha$  arriba y debajo del plano de la hoja. Las cadenas laterales sucesivas (grupos R en la figura) se proyectan hacia arriba y abajo de la columna central. La distancia sobre el eje que hay entre residuos adyacentes es 3.5 Å. (b) Una hoja  $\beta$  plegada consiste en un número de cadenas  $\beta$  paralelas entre sí y unidas por un conjunto regular de enlaces de hidrógeno entre los grupos carbonilo e imino de las columnas centrales adyacentes. Los segmentos vecinos de la columna central polipeptídica pueden encontrarse paralelos (en la misma dirección terminal N  $\rightarrow$  terminal C) o antiparalelos (dirección opuesta terminal N  $\rightarrow$  terminal C). (ILUSTRACIÓN DE IRVING GEIS. IMAGEN DE LA IRVING GEIS COLLECTION/HOWARD HUGHES MEDICAL INSTITUTE. DERECHOS DE HHMI. SÓLO PUEDE REPRODUCIRSE CON AUTORIZACIÓN.)





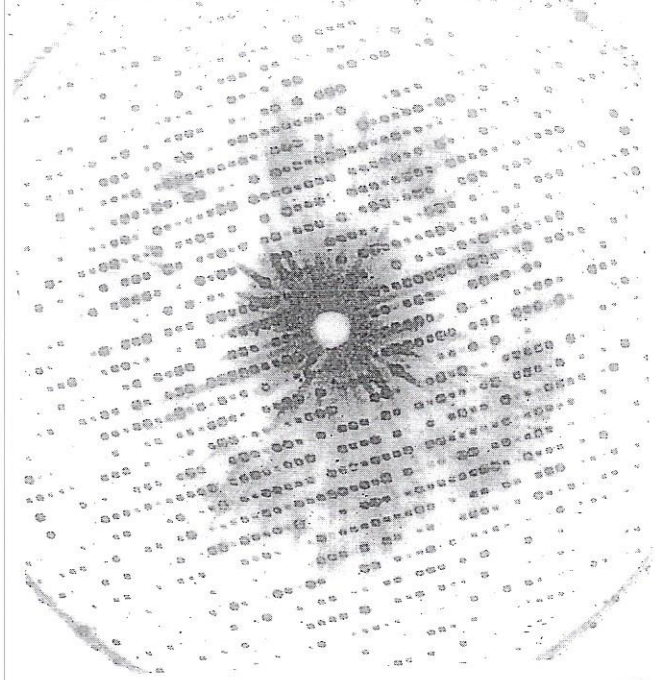
**FIGURA 2-32** Un modelo de listón de la ribonucleasa. Las regiones de la hélice  $\alpha$  se presentan como espirales y las cadenas  $\beta$  como listones aplanados con flechas que indican la dirección terminal N  $\rightarrow$  terminal C del polipéptido. Los segmentos de la cadena que no adoptan una estructura secundaria regular (o sea, hélice  $\alpha$  o cadena  $\beta$ ) consisten sobre todo en asas y rizos, y se muestran en verde claro. Los enlaces disulfuro se indican en azul. (TOMADA DE UN DIBUJO DE JANE S. RICHARDSON.)

son las partes más flexibles de una cadena polipeptídica y los sitios con mayor actividad biológica. Por ejemplo, las moléculas de anticuerpo son conocidas por sus interacciones específicas con otras moléculas (antígenos); tales interacciones están mediadas por una serie de giros en un extremo de la molécula de anticuerpo (figs. 17-15 y 17-16). Los diversos tipos de estructuras secundarias se presentan en forma más sencilla en la figura 2-32: las hélices  $\alpha$  se representan con listones helicoidales, las cadenas  $\beta$  como flechas aplanadas y los segmentos conectores como hebras más delgadas.

**Estructura terciaria** El siguiente nivel sobre la estructura secundaria es la estructura terciaria, que describe la conformación del polipéptido completo. Mientras la estructura secundaria se estabiliza sobre todo por enlaces de hidrógeno entre los átomos que forman los enlaces peptídicos de la columna central, la estructura terciaria se estabiliza mediante un conjunto de enlaces no covalentes entre las diversas cadenas laterales de la proteína. La estructura secundaria se limita a un pequeño número de conformaciones, pero la estructura terciaria es ilimitada.

Por lo general, la estructura terciaria detallada de una proteína se identifica con la técnica cristalografía de rayos X.<sup>5</sup> En

<sup>5</sup>La estructura tridimensional de las proteínas pequeñas también puede determinarse mediante espectroscopia por resonancia magnética nuclear (NMR), que no se explica en este libro (véase el suplemento al número de julio de *Nature Struct. Biol.*, 1998; *Nature Struct. Biol.* 7:982, 2000, y *Chem. Rev.* 104:3517-3704, 2004, que tienen revisiones de esta tecnología). La figura 1a, de la página 65 muestra una estructura derivada por NMR.



**FIGURA 2-33** Patrón de difracción de rayos X de la mioglobina. El patrón de manchas se produce por un haz de rayos X difractado por los átomos en el cristal de proteína, lo que hace que los rayos X choquen con la película en sitios específicos. La información obtenida de la posición e intensidad (oscuridad) de las manchas puede usarse para calcular las posiciones de los átomos que difractaron el haz en la proteína, lo que da lugar a estructuras complejas, como la que se muestra en la figura 2-34. (POR CORTESÍA DE JOHN C. KENDREW.)

esta técnica (que se describe con más detalle en las secciones 3.2 y 18.8), se bombardea a un cristal de la proteína con un haz delgado de rayos X y se permite que la radiación dispersada (difractada) por los electrones de los átomos de proteínas golpee una placa o detector sensible a la radiación, lo que forma una imagen de puntos, como los de la figura 2-33. Cuando estos patrones de difracción se someten a análisis matemático complejo, un investigador puede trabajar en retrospectiva para derivar la estructura causante del patrón.

En los últimos años ha quedado en evidencia, conforme se conocen cada vez más estructuras proteínicas, que una cantidad sorprendente de proteínas contiene segmentos mensurables que carecen de una conformación definida. Los ejemplos de proteínas que contienen estos tipos de segmentos no estructurados (*desordenados*) pueden verse en los modelos de la proteína Pr de la figura 1 en la página 65 y en los extremos de la histona en la figura 2-19c. Las regiones desordenadas de estas proteínas muestran como líneas punteadas en las imágenes, lo que indica que estos segmentos del polipéptido pueden encontrarse en muchas posiciones distintas y, por tanto, no pueden estudiarse con cristalografía por rayos X. Los segmentos desordenados por lo común tienen una composición predecible de aminoácidos enriquecidos con residuos cargados y polares, y deficientes en residuos hidrófobos. Uno podría preguntarse si las proteínas que carecen de una estructura definida del todo podría tener una función útil. En realidad, estas regiones desordenadas tienen funciones clave en procesos celulares vitales, con frecuencia



unen con DNA y otras proteínas. Es notable que estos segmentos a menudo experimentan una transformación física cuando se unen con una pareja apropiada y luego se observa que tienen una estructura plegada definida.

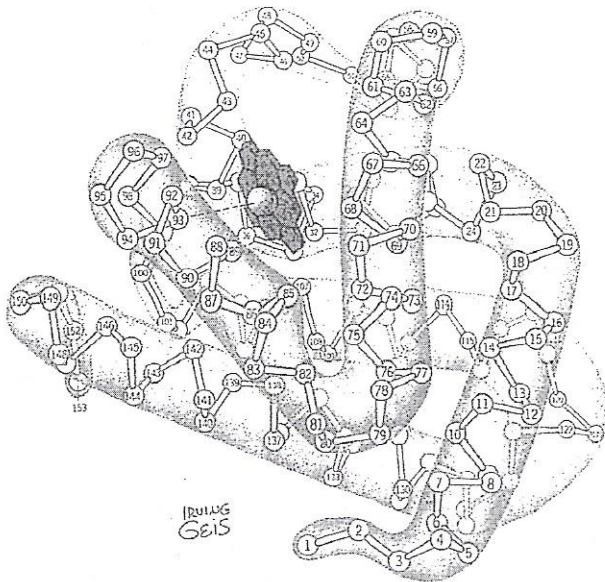
La mayor parte de las proteínas se clasifica con base en su conformación general como **proteínas fibrosas**, que tienen forma alargada, o **proteínas globulares**, que tienen una forma compacta. Casi todas las proteínas que actúan como materiales estructurales fuera de células vivas son proteínas fibrosas, como las colágenas y elastinas del tejido conjuntivo; las queratinas del pelo y piel, y la seda. Estas proteínas resisten las fuerzas de tracción y en cizalla a las que están expuestas. En cambio, la mayor parte de las proteínas dentro de las células son globulares.

*Mioglobina: la primera proteína globular cuya estructura terciaria fue descubierta* Las cadenas polipeptídicas de las proteínas globulares están plegadas y torcidas en formas complejas. Los puntos distantes en la secuencia lineal de aminoácidos se aproximan entre sí y se unen con varios tipos de enlaces. El primer vistazo a la estructura terciaria de una proteína globular se obtuvo en 1957 mediante estudios cristalográficos con rayos X de John Kendrew et al., en la *Cambridge University* con patrones de difracción de rayos X, como los que se muestran en la figura 2-33. La proteína sobre la que informaron fue la mioglobina.

La mioglobina funciona en el tejido muscular como sitio para almacenamiento de oxígeno; la molécula de oxígeno se une con un átomo de hierro en el centro de un grupo hem. (El hem es ejemplo de un *grupo prostético*, o sea una porción de la proteína que no está formada por aminoácidos y que se une a la cadena polipeptídica después de su ensamble en el ribosoma.) El gru-

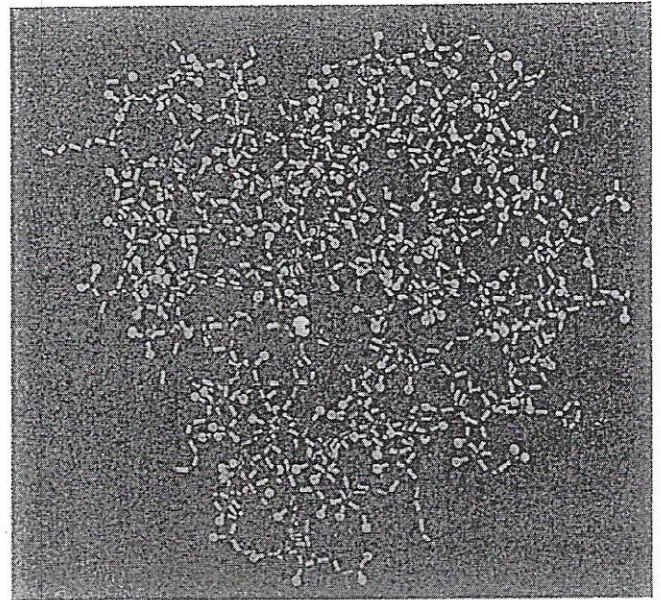
po hem de la mioglobina da al tejido muscular su color rojizo. El primer informe sobre la estructura de la mioglobina proporcionó un perfil de baja resolución suficiente para revelar que la molécula era compacta (globular) y que la cadena polipeptídica estaba plegada sobre sí misma en una disposición compleja. No había evidencia de regularidad o simetría dentro de la molécula, como la que se reveló en la descripción previa de la doble hélice del DNA. Esto no fue sorprendente, dada la función singular del DNA y las funciones diversas de las moléculas de proteína.

El primer perfil burdo de la mioglobina reveló ocho segmentos parecidos a cilindros de hélice  $\alpha$  que tenían entre siete y 24 aminoácidos de longitud. En total, cerca de 75% de los 153 aminoácidos de la cadena polipeptídica está en la conformación helicoidal  $\alpha$ . Éste es un porcentaje más alto del usual, comparado con el de otras proteínas que se han examinado desde entonces. No se encontró una hoja  $\beta$  plegada. Los análisis ulteriores de la mioglobina con datos adicionales de difracción de rayos X brindaron una imagen mucho más detallada de la molécula (figs. 2-34a y 3-16). Por ejemplo, se demostró que el grupo hem se sitúa dentro de un saco de cadenas laterales hidrófobas que fomenta la unión del oxígeno sin la oxidación (pérdida de electrones) del átomo de hierro. La mioglobina no contiene enlaces disulfuro; la estructura terciaria de la proteína se mantiene sólo por interacciones no covalentes. Se han encontrado todos los enlaces no covalentes que se pensaba ocurrían entre las cadenas laterales de las proteínas: enlaces de hidrógeno, enlaces iónicos y fuerzas de van der Waals (fig. 2-35). A diferencia de la mioglobina, la mayor parte de las proteínas globulares contienen hélices  $\alpha$  y hojas  $\beta$ . Lo más importante, estos estudios clave iniciales revelaron que cada proteína tiene una estructura terciaria úni-



(a)

**FIGURA 2-34 Estructura tridimensional de la mioglobina.** (a) Estructura terciaria de la mioglobina de ballena. La mayor parte de los aminoácidos forma parte de hélices  $\alpha$ . La mayor parte de las regiones no helicoidales son giros, donde la cadena polipeptídica cambia de dirección. La posición del hem está indicada en rojo. (b) Estructura tridimensional



(b)

de la mioglobina (hem inditado en rojo). Se muestran las posiciones de todos los átomos de la molécula, salvo el hidrógeno. (A: ILUSTRACIÓN DE IRVING GEIS. IMAGEN DE IRVING GEIS COLLECTION/HOWARD HUGHES MEDICAL INSTITUTE. DERECHOS DE HHMI. REPRODUCIDA SÓLO CON AUTORIZACIÓN; B: KEN EDWARD/PHOTO RESEARCHERS.)



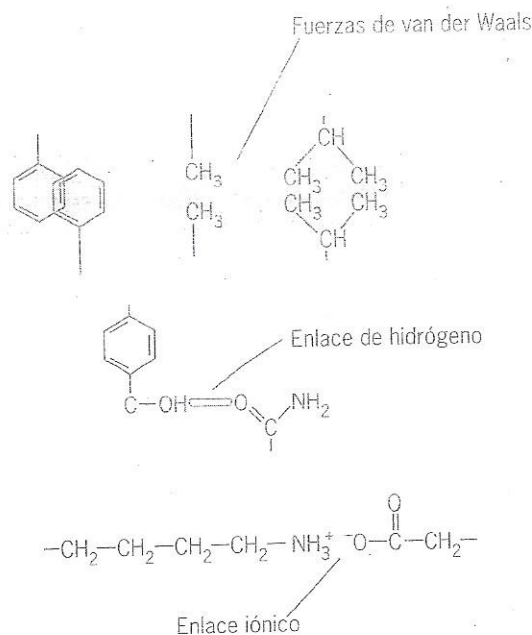


FIGURA 2-35 Tipos de enlaces no covalentes que mantienen la conformación de las proteínas.

ca que puede relacionarse con su secuencia de aminoácidos y su función biológica.

**Dominios proteínicos** A diferencia de la mioglobina, la mayor parte de las proteínas eucariotas están formadas por dos o más módulos distintivos en el espacio, o dominios, que se pliegan de manera independiente unos de los otros. Por ejemplo, la enzima de los mamíferos fosfolipasa C, que se muestra en la parte central de la figura 2-36, consiste en cuatro dominios distintos, con colores diferentes en el dibujo. Los distintos dominios de un polipéptido a menudo representan partes que funcionan de manera semiindependiente. Por ejemplo, podrían unirse con factores diferentes, como a una coenzima y un sustrato; a una cadena del DNA y otra proteína, o podrían moverse de manera relativamente independiente entre sí. Los dominios proteínicos a menudo se identifican con una función específica. Por ejemplo, las proteínas que contienen un dominio PH se unen con membranas que contienen un fosfolípido específico, mientras que las proteínas que contienen un cromodominio se unen con un residuo de lisina metilado de otra proteína. Las funciones de una proteína recién identificada casi siempre pueden predecirse con base en los dominios con los que está formada.

Se cree que muchos polipéptidos que contienen más de un dominio surgieron durante la evolución mediante la fusión de genes que codificaban proteínas ancestrales diferentes, y cada dominio representa una parte que alguna vez fue una molécula separada. Por ejemplo, cada dominio de la molécula de fosfolipasa C de los mamíferos se identificó como una unidad homóloga en otra proteína (fig. 2-36). Algunos dominios sólo se han encontrado en unas cuantas proteínas. Otros dominios se distribuyeron durante la evolución y aparecen en diversas proteínas cuyas otras regiones tienen poca o ninguna evidencia de alguna relación evolutiva. La distribución de los dominios crea proteí-

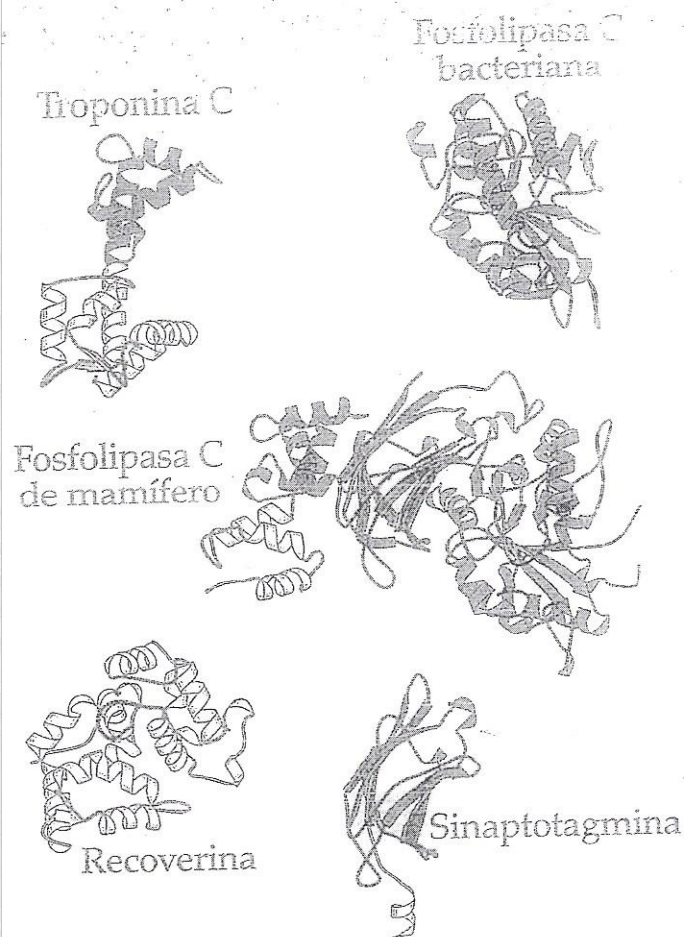


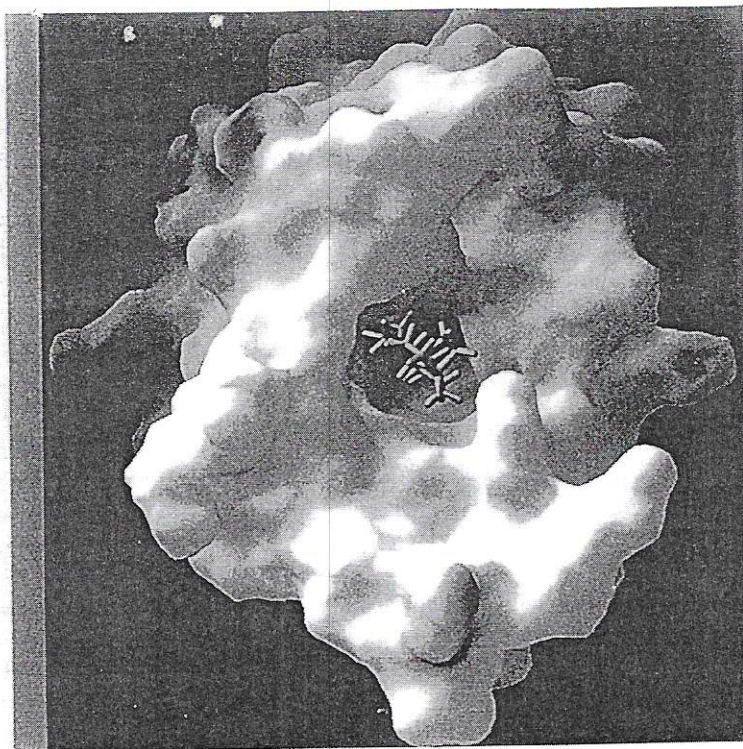
FIGURA 2-36 Las proteínas se forman con unidades estructurales, o dominios. La enzima de mamíferos fosfolipasa C está formada por cuatro dominios, indicados en colores distintos. El dominio catalítico de la enzima se muestra en azul. Cada dominio de esta enzima puede encontrarse de manera independiente en otras proteínas, como se indica con el color equivalente. (TOMADA A PARTIR DE LISA HOLM Y CHRIS SANDER, STRUCTURE 5:167, 1997.)

nas con combinaciones de actividades únicas. En promedio, las proteínas de los mamíferos tienden a ser más grandes y contienen más dominios que las proteínas de organismos menos complejos como las moscas de la fruta y las levaduras.

**Cambios dinámicos dentro de las proteínas** Aunque las estructuras cristalográficas por rayos X son muy detalladas, son imágenes estáticas congeladas en el tiempo. En cambio, las proteínas no son estáticas ni inflexibles, sino capaces de movimientos internos considerables. En otras palabras, las proteínas son moléculas con "partes móviles". Como son objetos diminutos medidos en nanómetros, las proteínas experimentan una gran influencia de la energía del ambiente. Las fluctuaciones aleatorias a pequeña escala en la disposición de los enlaces dentro de una proteína crean un movimiento térmico incesante dentro de la molécula. Las técnicas espectroscópicas, como la resonancia magnética nuclear (NMR, *nuclear magnetic resonance*), permiten vigilar los cambios dinámicos dentro de las proteínas y revelan las variaciones en los enlaces de hidrógeno, los movimientos ondulantes de las cadenas laterales externas y la rotación completa de los anillos aromáticos de los residuos de tirosina y fenilalanina alrededor de uno o



# 3



## Bioenergética, enzimas y metabolismo

### 3.1 Bioenergética

### 3.2 Enzimas como catalizadores biológicos

### 3.3 Metabolismo

#### Perspectiva humana:

El problema creciente de la resistencia a antibióticos

#### Enzimas como catalizadoras biológicas

La interrelación entre estructura y función es evidente en todos los niveles de organización biológica, desde el molecular hasta el de individuos. En el capítulo previo se explicó que las proteínas tienen una intrincada estructura tridimensional que depende de la presencia de residuos de aminoácidos específicos en el sitio correcto. En este capítulo se revisa más de cerca cómo su compleja arquitectura las dota con la capacidad de aumentar mucho la velocidad de reacciones biológicas. Para comprender la forma en que las enzimas pueden lograr estas hazañas, es necesario considerar el flujo de energía durante una reacción química, lo que conduce al tema de la termodinámica. Una breve revisión de los principios de la termodinámica también ayuda a explicar muchos de los procesos celulares que se revisan en éste y los capítulos siguientes, incluido el movimiento de iones a través de las membranas, la síntesis de macromoléculas y el ensamble de redes citoesqueléticas. Como se describirá, el análisis termodinámico de un sistema particular revela si los fenómenos pueden ocurrir en forma espontánea y de no ser el caso, indican la cantidad de energía que una célula debe gastar en el proceso. En la sección final de este capítulo se explica cómo se vinculan las reacciones químicas individuales para formar vías metabólicas y cómo puede controlarse el flujo de energía y materias primas por ciertas vías. ■

*Modelo que muestra la superficie de la enzima  $\Delta^5$ -3-cetosteroide isomerasa con una molécula de sustrato (verde) en el sitio activo. El carácter electrostático de la superficie está indicado con color (rojo, ácido; azul, básico). (REIMPRESO CON AUTORIZACIÓN A PARTIR DE ZHENG RONG WU ET AL., SCIENCE 276:417, 1997, CORTESÍA DE MICHAEL F. SUMMERS, UNIVERSITY OF MARYLAND, BALTIMORE COUNTY; COPYRIGHT 1997 AMERICAN ASSOCIATION FOR THE ADVANCEMENT OF SCIENCE.)*



### 3.1 BIOENERGÉTICA

Una célula viva bulle de actividad. Se ensamblan macromoléculas de todo tipo a partir de materias primas, se producen y excretan sustancias de desecho, las instrucciones genéticas fluyen del núcleo al citoplasma, las vesículas se desplazan por las vías secretoras, los iones se bombean a través de las membranas celulares y más. Para mantener un nivel tan alto de actividad, una célula debe adquirir y gastar energía. El estudio de los diversos tipos de transformaciones energéticas que ocurren en los organismos vivos se denomina **bioenergética**.

#### Las leyes de la termodinámica y el concepto de entropía

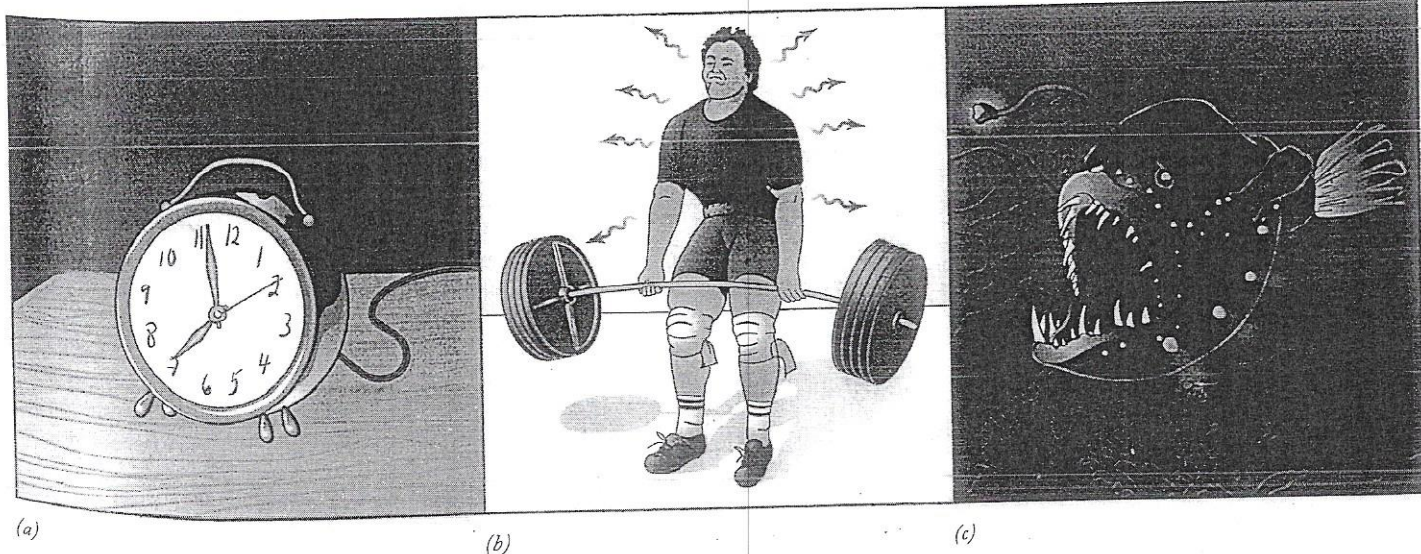
**Energía** se define como la capacidad para realizar un trabajo. La **termodinámica** es el estudio de los cambios en la energía que acompañan a los fenómenos del universo. El texto de las páginas siguientes se enfoca en un conjunto de conceptos que permite predecir la dirección que tomarán los fenómenos y si es necesario o no el aporte de energía para hacer que un fenómeno suceda. Sin embargo, las mediciones termodinámicas no ayudan a conocer la velocidad con la que ocurrirá un proceso específico ni el mecanismo que usa la célula para realizar el proceso.

**La primera ley de la termodinámica** La primera ley de la termodinámica es la de conservación de energía. Señala que la energía no se crea ni se destruye. Sin embargo, la energía puede convertirse (por *transducción*) de una forma a otra. La **transducción** de la energía eléctrica en energía mecánica ocurre cuando se conecta un reloj al tomacorriente (fig. 3-1a) y la energía química se convierte en energía térmica cuando se quema combustible en un calentador de aceite. Las células también son capaces de realizar la transducción de energía. Como se explica en capítulos ulteriores, la energía química almacenada en ciertas moléculas bio-

lógicas, como el ATP, se convierte en energía mecánica cuando los organelos se desplazan de un sitio de la célula a otro; en energía eléctrica cuando los iones fluyen a través de la membrana, o en energía térmica cuando se libera calor durante la contracción muscular (fig. 3-1b). La transducción energética más importante en el reino biológico es la conversión de luz solar en energía química, el proceso de la fotosíntesis, que aporta el combustible que de manera directa o indirecta impulsa las actividades de casi todas las formas de vida.<sup>1</sup> Diversos animales, incluidas las luciérnagas y peces luminosos, son capaces de convertir energía química de nuevo en luz (fig. 3-1c). Sin embargo, sin importar el proceso de transducción, la cantidad total de energía en el universo permanece constante.

Para revisar las transformaciones de energía que implican materia, es necesario dividir al universo en dos partes: el **sistema** en estudio y el resto del universo, al que se denominará **entorno**. Un sistema puede definirse de varias maneras: puede ser cierto espacio en el universo o una cierta cantidad de materia. Por ejemplo, el sistema puede ser una célula viva. Los cambios en la energía de un sistema que se producen durante un fenómeno se manifiestan de dos maneras: como cambio en el contenido de calor del sistema o en la realización de un trabajo. Aunque el sistema gane o pierda energía, la primera ley de la termodinámica indica que la pérdida o ganancia deben equilibrarse con una ganancia o pérdida en el entorno, de manera que la cantidad en el universo como un todo permanece constante. La energía del sistema se llama **energía interna** ( $E$ ) y su cambio durante la transformación es  $\Delta E$  (delta  $E$ ). Una forma de describir la primera ley de la termodinámica es  $\Delta E = Q - W$ , donde  $Q$  es la energía calorífica y  $W$  es la energía mecánica.

<sup>1</sup>Se conocen varias comunidades de organismos que son independientes de la fotosíntesis. Incluyen comunidades que residen en los respiraderos hidrotermales en el fondo del lecho marino y dependen de la energía obtenida por la quimiosíntesis bacteriana.



**FIGURA 3-1** Ejemplos de transducción de energía. (a) Conversión de energía eléctrica en energía mecánica; (b) conversión de energía química en mecánica y térmica; (c) conversión de energía química en energía lumínica.



Según el proceso, la energía interna del sistema al final puede ser mayor, igual o menor que la energía interna al principio, con base en su relación con su entorno (fig. 3-2). En otras palabras,  $\Delta E$  puede ser positiva, cero o negativa. Considérese que un sistema es el contenido de un recipiente de reacción. Mientras no haya cambio en la presión o volumen del contenido, no hay un trabajo del sistema sobre su entorno ni viceversa. En ese caso, la energía interna al final de la transformación será mayor que al principio si se absorbe calor, y será menor si se libera calor. Las reacciones que pierden calor se llaman **exotérmicas**, las que ganan calor se denominan **endotérmicas** y hay muchas reacciones de ambos tipos. Como  $\Delta E$  para una reacción particular puede ser positiva o negativa, no aporta información sobre la probabilidad de que ocurra un fenómeno determinado. A fin de conocer la probabilidad de una transformación particular, es necesario considerar algunos conceptos adicionales.

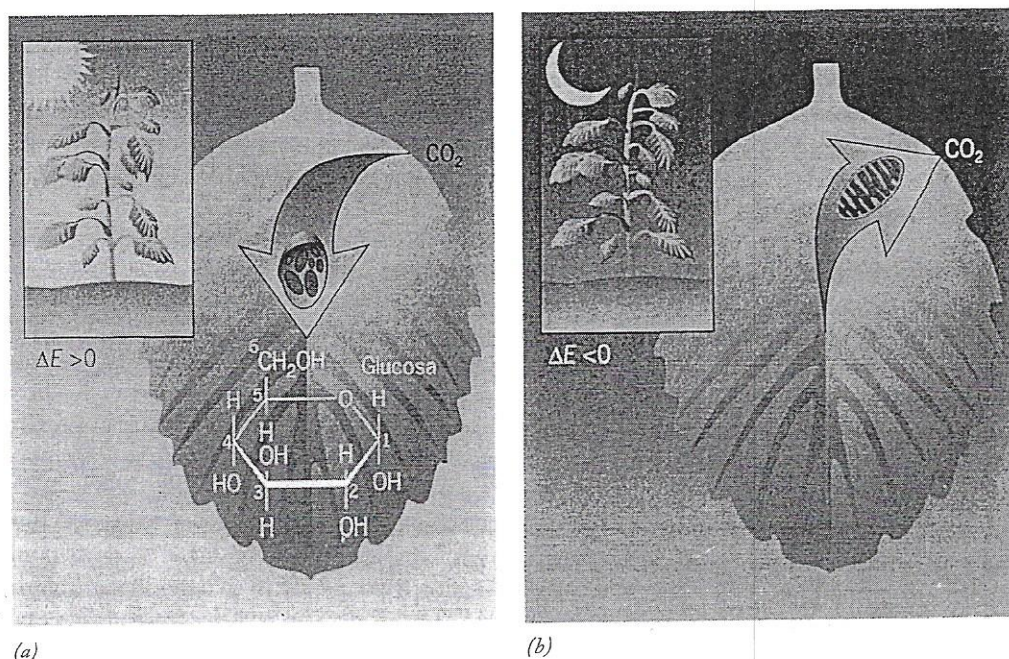
**Segunda ley de la termodinámica** La segunda ley de la termodinámica expresa el concepto de que los fenómenos en el universo tienen una dirección; tienden a proceder "cuesta abajo" de un estado de mayor energía a uno de menor energía. Por tanto, en cualquier transformación energética existe cada vez menor disponibilidad de energía para realizar trabajo adicional. Las rocas caen de los riscos al suelo y una vez en el fondo, su capacidad para realizar trabajo adicional es reducida; es muy poco probable que se eleven de nuevo a la cima del risco. De igual manera, lo normal es que las cargas contrarias se atraigan, no se separen, y el calor fluye de un cuerpo más caliente a uno más frío, no a la inversa. Se dice que estos fenómenos son **espontáneos**, un término que indica que son favorables desde el punto de vista termodinámico y pueden ocurrir *sin el aporte de energía externa*.

En un principio, el concepto de la segunda ley de la termodinámica se formuló para máquinas calóricas y la ley implicaba la idea de que es termodinámicamente imposible construir una máquina de movimiento perpetuo. En otras palabras, es impos-

sible que una máquina sea 100% eficiente, que sería lo necesario para continuar su funcionamiento sin el aporte de energía externa. Es inevitable que se pierda parte de la energía cuando la máquina realiza su actividad. Existe una relación similar para los organismos vivos. Por ejemplo, cuando una jirafa ramonea las hojas de un árbol o un león acecha a la jirafa, gran parte de la energía química del alimento nunca queda disponible para el animal que lo ingiere.

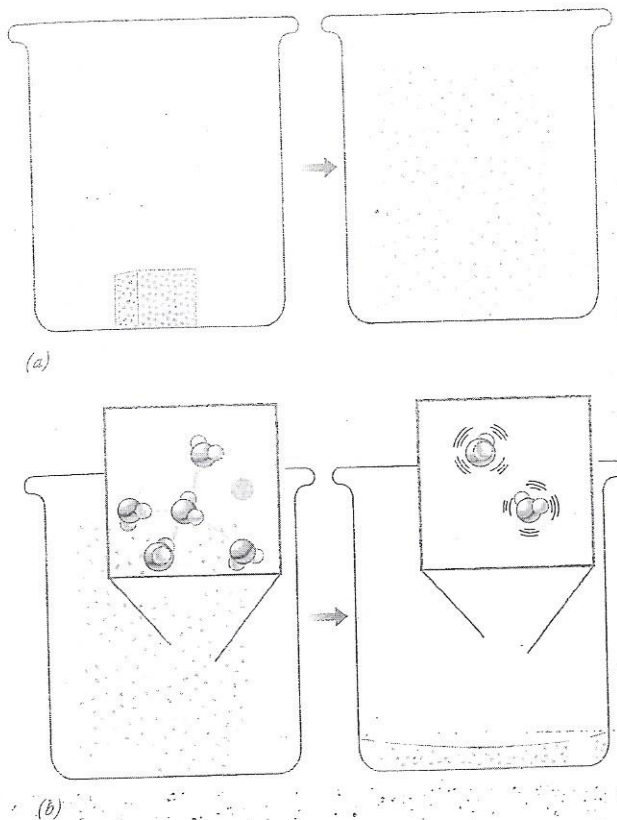
La pérdida de energía disponible durante un proceso es resultado de una tendencia a la aleatoriedad, o desorden, del universo a aumentar cada vez que existe una transferencia energética. Este aumento en el desorden se mide mediante el término **entropía**, y la pérdida de energía disponible es igual a  $T\Delta S$ , donde  $\Delta S$  es el cambio en la entropía entre los estados inicial y final. La entropía se relaciona con los movimientos *aleatorios* de las partículas de la materia, que como son al azar es imposible hacer que realicen un proceso de trabajo *dirigido*. De acuerdo con la segunda ley de la termodinámica, cada fenómeno se acompaña de un aumento en la entropía del universo. Por ejemplo, cuando se deja caer un cubo de azúcar en una taza de agua caliente, existe un desplazamiento espontáneo de moléculas de un estado ordenado en el cristal a una condición mucho más desordenada, cuando las moléculas de azúcar se dispersan en toda la solución (fig. 3-3a). Conforme las moléculas del cubo de azúcar se disuelven en la solución, aumenta su libertad de movimiento, al igual que la entropía del sistema. El cambio de un estado concentrado a uno disperso se debe a los movimientos aleatorios de las moléculas. Al final, las moléculas de azúcar se dispersan por igual en todo el volumen disponible porque el estado de distribución uniforme es el estado más probable.

Otro ejemplo de aumento en la entropía es la liberación de calor por la oxidación de glucosa dentro de una célula o por la fricción generada cuando la sangre fluye por un vaso. La liberación de energía térmica de los organismos vivos aumenta la velocidad de los movimientos aleatorios de los átomos y las



**FIGURA 3-2** Un cambio en la energía interna de un sistema. En este ejemplo, el sistema se definirá como una hoja particular de una planta. (a) Durante el día, absorbe la luz solar mediante los pigmentos fotosintéticos en los cloroplastos de la hoja y se usa para convertir  $\text{CO}_2$  en carbohidratos, como la molécula de glucosa que se muestra en el dibujo (que luego se incorpora a sacarosa o almidón). Conforme la célula absorbe luz, su energía interna aumenta; la energía presente en el resto del universo debe disminuir. (b) Por la noche, la relación energética entre la célula y sus alrededores se invierte cuando se oxidan hasta  $\text{CO}_2$  los carbohidratos producidos durante el día en las mitocondrias y se usa la energía para realizar las actividades nocturnas de la planta.





**FIGURA 3-3** Fenómenos que se acompañan por un aumento en la entropía del universo. (a) Un cubo de azúcar contiene moléculas de sacarosa en una disposición muy ordenada, con libertad de movimiento restringida. Conforme el cubo se disuelve, aumenta mucho la libertad de movimiento de las moléculas de sacarosa y su movimiento aleatorio hace que se distribuyan de manera uniforme en todo el espacio disponible. Una vez que esto ocurre, no habrá más tendencia a la redistribución, y la entropía del sistema llega a su máximo. (b) Las moléculas de azúcar que se dispersan al azar en una solución pueden regresar a su estado ordenado, pero sólo si se aumenta la entropía de sus alrededores, como ocurre cuando las moléculas ordenadas de agua de la fase líquida se desordenan después de la evaporación.

moléculas, no puede redirigirse para realizar trabajo adicional. Conforme aumenta la energía de los movimientos moleculares y atómicos con la temperatura, también crece la entropía. Sólo a una temperatura de cero absoluto (0°K) cesan todos los movimientos y la entropía es cero.

Como ocurre con otros fenómenos espontáneos, es preciso distinguir entre el sistema y su entorno. La segunda ley de la termodinámica indica sólo que la entropía total del universo debe aumentar; el desorden en una parte del universo (el sistema) puede disminuir con un costo mayor para el entorno. El azúcar disuelta de la figura 3-3a puede disminuir en entropía; puede cristalizarse si se evapora el agua (fig. 3-3b). Sin embargo, la consecuencia de este proceso es un aumento todavía mayor de la entropía en el entorno. La mayor libertad de movimiento de las moléculas de agua en la fase gaseosa equilibra de más la disminución de libertad de las moléculas en los cristales de azúcar.

La vida opera con un principio similar. Los organismos vivos son capaces de disminuir su propia entropía mediante el aumento de la entropía de su ambiente. La entropía disminuye en un organismo cuando las moléculas relativamente simples, como

los aminoácidos, se ordenan en moléculas más complejas, como la proteína mioglobina de una célula muscular. Sin embargo, para que esto ocurra debe aumentar la entropía en el ambiente, lo que se logra cuando moléculas complejas y ordenadas, como el glucógeno almacenado en el hígado o el tejido muscular, se convierten en calor y compuestos más pequeños y menos ordenados (como  $\text{CO}_2$  y  $\text{H}_2\text{O}$ ) que se liberan al ambiente. Esta característica del metabolismo es la que permite que los organismos vivos mantengan un estado tan ordenado e improbable, al menos por cierto tiempo.

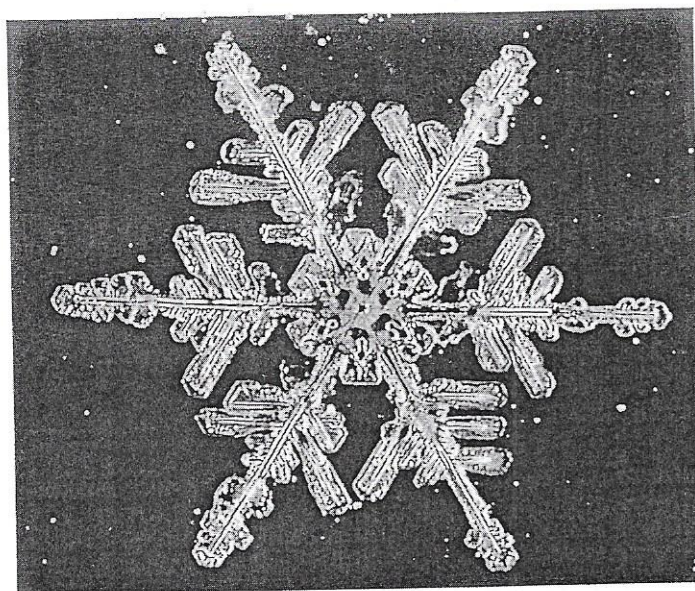
Otra medida del estado energético de un organismo vivo se obtiene de la información contenida en sus macromoléculas. La información es un tema difícil de definir, pero fácil de reconocer. La información puede medirse en términos de la disposición ordenada de las subunidades de una estructura. Por ejemplo, las proteínas y ácidos nucleicos, cuya secuencia lineal específica de las subunidades es muy ordenada, son bajos en entropía y altos en contenido de información. El mantenimiento de un estado con alto contenido de información (entropía baja) requiere el aporte de energía. Considérese sólo una molécula de DNA situada en la célula del hígado. La célula tiene docenas de proteínas distintas cuya única tarea es vigilar al DNA, buscar daño y repararlo (se describe en la sección 13.2). El daño en los nucleótidos de una célula activa puede ser tan grande, que sin este gasto de energía el contenido de información del DNA se deterioraría en poco tiempo. Los organismos más capaces de disminuir la velocidad del aumento inevitable de la entropía tienen vidas más prolongadas (pág. 34).

### Energía libre

En conjunto, la primera y segunda leyes de la termodinámica indican que la energía del universo es constante, pero que la entropía continúa en aumento hacia un máximo. El químico estadounidense J. Willard Gibbs combinó en 1878 los conceptos inherentes a las primeras dos leyes en la expresión  $\Delta H = \Delta G + T\Delta S$ , donde  $\Delta G$  (delta G) es el cambio en la energía libre, o sea el cambio durante un proceso en la energía disponible para realizar un trabajo;  $\Delta H$  es el cambio en la entalpía o contenido total de energía del sistema (equivalente a  $\Delta E$  para los propósitos aquí descritos),  $T$  es la temperatura absoluta ( $^{\circ}\text{K} = ^{\circ}\text{C} + 273$ ), y  $\Delta S$  es el cambio en la entropía del sistema. La ecuación señala que el cambio energético total es igual a la suma de los cambios en la energía útil ( $\Delta G$ ) y la energía que no está disponible para realizar trabajo adicional ( $T\Delta S$ ).

Cuando se sustituye y se escribe como  $\Delta G = \Delta H - T\Delta S$ , la ecuación proporciona una medida de la espontaneidad de un proceso particular. Permite predecir la dirección en la que avanzará un proceso y la magnitud con la que ocurrirá. Todas las transformaciones energéticas espontáneas deben tener un  $\Delta G$  negativo; o sea, el proceso debe avanzar hacia un estado con menor energía libre. La magnitud de  $\Delta G$  indica la cantidad máxima de energía que puede obtenerse para usarla en otro proceso, pero no aporta información sobre la velocidad con la que se produce el proceso. Los procesos que pueden ocurrir en forma espontánea, o sea los que están favorecidos desde el punto de vista termodinámico (tienen  $-\Delta G$ ), se denominan **exergónicos**. Por el contrario, si la  $\Delta G$  para un proceso determinado es positiva, no puede ocurrir en forma espontánea. Estos procesos son termo-





**FIGURA 3-4** Cuando el agua se congela, su entropía disminuye porque las moléculas de agua en el hielo se encuentran en un estado más ordenado, con menor libertad de movimiento que en estado líquido. El descenso en la entropía resulta muy aparente en la formación de un copo de nieve. (© NURIDSANY AND PERENNOU/PHOTO RESEARCHERS.)

dinámicamente desfavorables y se llaman **endergónicos**. Como se describirá, las reacciones endergónicas pueden inducirse si se acoplan con procesos liberadores de energía.

Los signos de  $\Delta H$  y  $\Delta S$  para una transformación determinada pueden ser positivos o negativos, según la relación entre el sistema y su entorno. (Por tanto,  $\Delta H$  será positiva si el sistema gana calor, negativa si éste pierde calor;  $\Delta S$  será positiva si el sistema se vuelve más desordenado y negativa si se vuelve más ordenado.) La relación contraria entre  $\Delta H$  y  $\Delta S$  se ilustra por la transformación de hielo-agua. La conversión de agua del estado líquido al sólido se acompaña de un descenso en la entropía ( $\Delta S$  negativa, como se ilustra en la figura 3-4) y un descenso en la entalpía ( $\Delta H$  es negativa). Para que esta transformación ocurra (o sea, para que  $\Delta G$  sea negativa),  $\Delta H$  debe ser más negativa que  $T\Delta S$ , una condición que sólo ocurre debajo de  $0^\circ\text{C}$ . Esta relación puede verse en el cuadro 3-1, que presenta los valores para los diferentes términos si un mol de agua se convirtiera en hielo a  $10^\circ\text{C}$ ,  $0^\circ\text{C}$  o  $-10^\circ\text{C}$ . En todos los casos, sin importar la temperatura, el nivel de energía del hielo es menor que el del líquido (la  $\Delta H$  es negativa). Sin embargo, mientras mayor sea la temperatura, el término entropía de la ecuación ( $T\Delta S$ ) es más negativo que el término entalpía; por lo tanto, el cambio de energía libre es positivo y el proceso no puede ocurrir en forma espontánea. A  $0^\circ\text{C}$ , el sistema está en equilibrio; a  $-10^\circ\text{C}$  se favorece el proceso de solidificación, o sea que  $\Delta G$  es negativa.

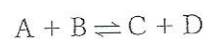
**Cambios de energía libre en las reacciones químicas**  
Ahora que se explicó el concepto de energía libre en términos generales, puede aplicarse la información a las reacciones químicas dentro de la célula. Todas las reacciones químicas en la célula son reversibles y por tanto, se deben considerar dos reacciones simultáneas, una en un sentido y la otra en sentido inverso. De acuerdo con la ley de acción de masa, la velocidad de la reacción

**CUADRO 3-1** Termodinámica de la transformación de hielo y agua

Temp. ( $^\circ\text{C}$ )	$\Delta E$ (cal/mol)	$\Delta H$ (cal/mol)	$\Delta S$ (cal/mol $\cdot$ $^\circ\text{C}$ )	$T\Delta S$ (cal/mol)	$\Delta G$ (cal/mol)
-10	-1343	-1343	-4.9	-1292	-51
0	-1436	-1436	-5.2	-1436	0
+10	-1529	-1529	-5.6	-1583	+54

Fuente: I. M. Klotz, *Energy in Biochemical Reactions*, Academic Press, 1967.

es proporcional a la concentración de los reactivos. Por ejemplo, considérese la siguiente reacción:



La velocidad de la reacción hacia delante es directamente proporcional al producto de las concentraciones molares de A y B. La velocidad de la expresión en ese sentido puede expresarse como  $k_1[A][B]$ , donde  $k_1$  es una constante de velocidad para la reacción hacia delante. La velocidad de la reacción en sentido inverso ligeramente es igual a  $k_2[C][D]$ . Sin embargo, todas las reacciones químicas avanzan despacio hacia un estado de equilibrio, o sea hasta un punto en el que las velocidades de reacciones en uno y otro sentido son iguales. En el estado de equilibrio, la cantidad de moléculas A y B que se convierten en moléculas C y D por unidad de tiempo es la misma que las formadas a partir de éstas. Por lo tanto, en equilibrio,

$$k_1[A][B] = k_2[C][D]$$

que puede sustituirse en

$$\frac{k_1}{k_2} = \frac{[C][D]}{[A][B]}$$

En otras palabras, en equilibrio existe una proporción predecible entre la concentración de productos y la concentración de reactivos. Esta proporción, que es igual a  $k_1/k_2$ , se conoce como **constante de equilibrio,  $K_{eq}$** .

La constante de equilibrio permite predecir la dirección (adelante o en sentido inverso) en la que se favorece la reacción en un conjunto determinado de condiciones. Supóngase por ejemplo que se estudia la reacción previa y recién se mezclaron los cuatro componentes (A, B, C, D), de manera que cada uno está presente en una concentración inicial de 0.5 M.

$$\frac{[C][D]}{[A][B]} = \frac{[0.5][0.5]}{[0.5][0.5]} = 1$$

La dirección en la que ocurrirá esta ecuación depende de la constante de equilibrio. Si la  $K_{eq}$  es mayor de 1, la reacción procederá a mayor velocidad hacia la formación de los productos C y D que en sentido inverso. Por ejemplo, si la  $K_{eq}$  es 9.0, la concentración de reactivos y productos en equilibrio en esta mezcla de reacción particular será 0.25 M y 0.75 M, respectivamente.

$$\frac{[C][D]}{[A][B]} = \frac{[0.75][0.75]}{[0.25][0.25]} = 9$$

Por otro lado, si la  $K_{eq}$  es menor de 1, la reacción inversa procederá a mayor velocidad que la reacción hacia delante, por lo que la concentración de A y B se elevará a expensas de C y D. Con base en estos puntos, se deduce que la dirección neta en la



que procede la reacción en cualquier momento depende de las concentraciones relativas de todas las moléculas participantes y puede predecirse con base en la  $K'_{eq}$ .

Ahora, se regresará al tema de la energética. La proporción entre reactivos y productos presentes en equilibrio depende de los niveles relativos de energía libre de los reactivos y los productos. Mientras la energía libre total de los reactivos sea mayor que la de los productos, la  $\Delta G$  tiene un valor negativo y la ecuación procede en sentido de la formación de productos. Mientras mayor sea la  $\Delta G$ , más lejos está la reacción del equilibrio y más trabajo puede realizar el sistema. Conforme la reacción avanza, la diferencia en el contenido de energía libre entre los reactivos y los productos disminuye ( $\Delta G$  se vuelve menos negativa), hasta que al llegar al equilibrio, la diferencia es cero ( $\Delta G = 0$ ) y ya no puede obtenerse trabajo.

Como la  $\Delta G$  para una reacción determinada depende de la mezcla de reacción presente en un momento determinado, no es un término útil para comparar la energética de varias reacciones. Para colocar las reacciones en bases comparables y poder hacer varios tipos de cálculos, se adoptó una convención para considerar el cambio en la energía libre que ocurre durante una reacción en un conjunto de *condiciones estándar*. Para reacciones bioquímicas, las condiciones se establecieron de manera arbitraria en 25°C (298°K) y 1 atmósfera (atm) de presión, con todos los reactivos y productos en concentración de 1.0 M, excepto por el agua, que está presente en 55.6 M, y  $H^+$  a  $10^{-7}$  M (pH 7.0).<sup>2</sup> El cambio de energía libre estándar ( $\Delta G^\circ$ ) describe la energía libre emitida cuando los reactivos se convierten en productos en estas condiciones estándar. Debe tenerse en mente que en la célula no existen condiciones estándar y por tanto, hay que ser cauteloso para usar los valores de las diferencias de energía libre estándar en los cálculos de energética celular.

La relación entre la constante de equilibrio y el cambio de energía libre estándar se expresa en la ecuación

$$\Delta G^\circ = -RT \ln K'_{eq}$$

Cuando el logaritmo natural (ln) se convierte en logaritmo base 10 ( $\log_{10}$ ), la ecuación cambia a

$$\Delta G^\circ = -2.303RT \log K'_{eq}$$

donde  $R$  es la constante de gas (1.987 cal/mol · K) y  $T$  es la temperatura absoluta (298°K).<sup>3</sup> Recuérdese que el logaritmo de 1.0 es cero. Por consiguiente, con base en la ecuación previa puede deducirse que las reacciones que tienen constantes de equilibrio mayores de 1.0 tienen valores de  $\Delta G^\circ$  negativos lo que indica que pueden ocurrir en forma espontánea en *condiciones estándar*. Las reacciones que tienen constantes de equilibrio menores de 1 tienen valores de  $\Delta G^\circ$  positivos y no pueden ocurrir en forma espontánea en condiciones estándar. En otras palabras, cuando la reacción se escribe de la siguiente manera  $A + B \rightleftharpoons C + D$ , si  $\Delta G^\circ$  es negativa, la reacción procederá a la derecha cuando los reactivos y productos están presentes en concentración 1.0 M en

<sup>2</sup>  $\Delta G^\circ$  indica que las condiciones estándar incluyen pH 7, mientras que  $\Delta G^\circ$  indica condiciones estándar en 1.0 M  $H^+$  (pH 0.0). La designación  $K'_{eq}$  también indica una mezcla de reacción con pH 7.

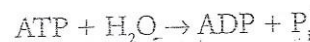
<sup>3</sup> El lado derecho de esta ecuación equivale a la cantidad de energía libre perdida conforme avanza la reacción de las condiciones estándar al equilibrio.

CUADRO 3-2 Relación entre  $\Delta G^\circ$  y  $K'_{eq}$  a 25°C

$K'_{eq}$	$\Delta G^\circ$ (kcal/mol)
$10^6$	-8.2
$10^4$	-5.5
$10^2$	-2.7
$10^1$	-1.4
$10^0$	0.0
$10^{-1}$	1.4
$10^{-2}$	2.7
$10^{-4}$	5.5
$10^{-6}$	8.2

un pH de 7. Mientras mayor sea el valor negativo, más lejos a la derecha procederá la reacción antes de llegar al equilibrio. En las mismas condiciones, si  $\Delta G^\circ$  es positiva, la reacción procederá a la izquierda; o sea, se favorece la reacción en sentido inverso. La relación entre  $\Delta G^\circ$  y  $K'_{eq}$  se muestra en el cuadro 3-2.

**Cambios en la energía libre en las reacciones metabólicas** Una de las reacciones químicas más importantes en la célula es la hidrólisis del ATP (fig. 3-5). En la reacción



la diferencia de energía libre estándar entre los productos y reactivos es -7.3 kcal/mol. Con base en esta información, es evidente que la hidrólisis del ATP es una reacción muy favorable (exergónica); o sea, que tiende hacia una proporción  $[ADP]/[ATP]$  alta en equilibrio. Existen varias razones por las que esta reacción es tan favorable, una de las cuales es evidente en la figura 3-5. La repulsión electrostática creada por cuatro cargas negativas muy próximas en  $ATP^{4-}$  se alivia en forma parcial con la formación de  $ADP^{3-}$ .

Es importante tener presente la diferencia entre  $\Delta G$  y  $\Delta G^\circ$ . La  $\Delta G^\circ$  es un valor fijo para una reacción determinada e indica la dirección en que la reacción procedería si el sistema estuviera en condiciones estándar. Como las condiciones estándar no prevalecen dentro de una célula, los valores de  $\Delta G^\circ$  no pueden usarse para predecir la dirección en la que ocurre una reacción particular en un momento determinado dentro de un compartimiento celular específico. Para hacerlo, debe conocerse la  $\Delta G$ , que se determina con base en las concentraciones de los reactivos y los productos presentes en el momento. A 25°C

$$\Delta G = \Delta G^\circ + 2.303RT \log \frac{[C][D]}{[A][B]}$$

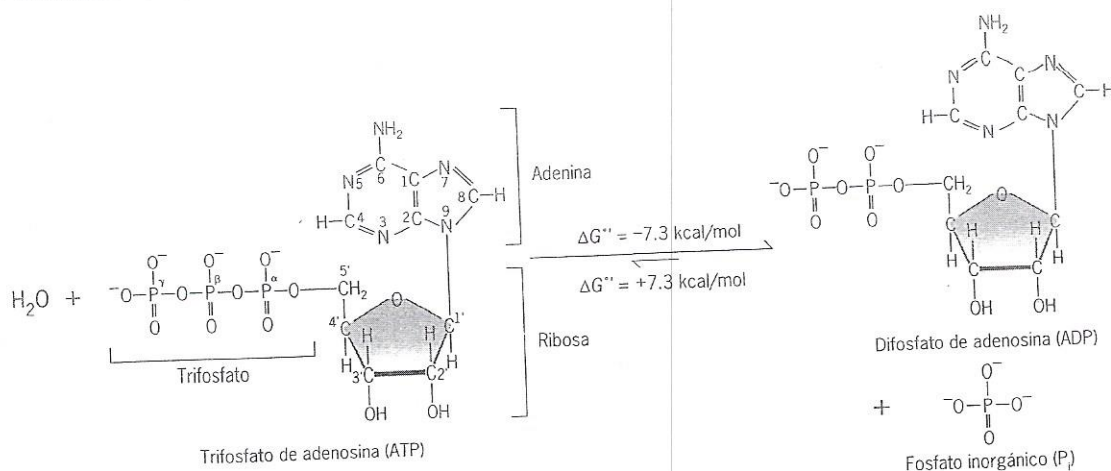
$$\Delta G = \Delta G^\circ + 2.303(1.987 \text{ cal/mol} \cdot ^\circ\text{K})(298^\circ\text{K})$$

$$\log \frac{[C][D]}{[A][B]}$$

$$\Delta G = \Delta G^\circ + (1.4 \text{ kcal/mol}) \log \frac{[C][D]}{[A][B]}$$

donde  $[A]$ ,  $[B]$ ,  $[C]$  y  $[D]$  son las concentraciones reales al momento. El cálculo de  $\Delta G$  revela la dirección en la que ocurre la reacción en la célula y que tan cerca está del equilibrio la reacción particular en cuestión. Por ejemplo, las concentraciones típicas





**FIGURA 3-5 Hidrólisis del ATP.** El trifosfato de adenosina (ATP) se hidroliza como parte de muchos procesos bioquímicos. En la mayor parte de las reacciones, como se muestra aquí, el ATP se hidroliza hasta ADP y fosfato inorgánico (P<sub>i</sub>), pero en algunos casos (no mostrados)

se hidroliza a AMP, un compuesto que sólo tiene un grupo fosfato, y pirofosfato (PP<sub>i</sub>). Estas dos reacciones tienen la misma  $\Delta G^\circ$  de  $-7.3 \text{ kcal/mol}$  ( $-30.5 \text{ kJ/mol}$ ).

de los reactivos y los productos en la reacción para hidrólisis de ATP podrían ser  $[\text{ATP}] = 10^{-3} \text{ M}$ ;  $[\text{ADP}] = 1 \text{ mM}$ ;  $[\text{P}_i] = 10 \text{ mM}$ . Si se sustituyen estos valores en la ecuación,

$$\Delta G = \Delta G^\circ + 2.303RT \log \frac{[\text{ADP}][\text{P}_i]}{[\text{ATP}]}$$

$$\Delta G = -7.3 \text{ kcal/mol} + (1.4 \text{ kcal/mol}) \log \frac{[10^{-3}][10^{-2}]}{[10^{-2}]}$$

$$\Delta G = -7.3 \text{ kcal/mol} + (1.4 \text{ kcal/mol})(-3)$$

$$\Delta G = -11.5 \text{ kcal/mol} \text{ (o } -46.2 \text{ kJ/mol)}$$

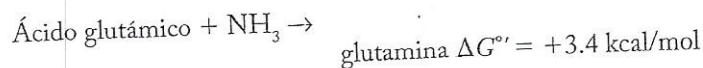
Por tanto, aunque la  $\Delta G^\circ$  para la hidrólisis del ATP es  $-7.3 \text{ kcal/mol}$ , la  $\Delta G$  típica en la célula para esta reacción es cercana a  $-12 \text{ kcal/mol}$  porque la célula mantiene una proporción  $[\text{ATP}]/[\text{ADP}]$  alta.

Las células realizan muchas funciones con valores de  $\Delta G^\circ$  positivos porque tienen concentraciones relativas de reactivos y productos en favor del progreso de las reacciones. Esto puede ocurrir de dos maneras. La primera ilustra la importante diferencia entre  $\Delta G$  y  $\Delta G^\circ$ , la segunda revela la forma en que las reacciones con valores positivos de  $\Delta G^\circ$  pueden impulsarse en la célula mediante el aporte de energía química almacenada.

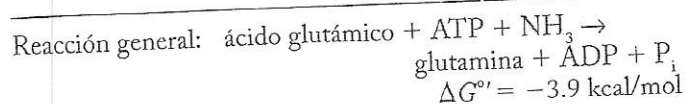
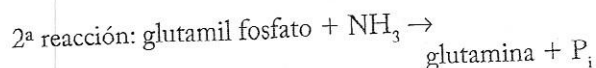
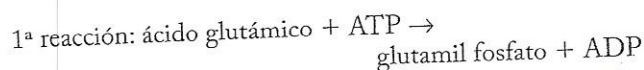
Considérese la reacción de la glucólisis (fig. 3-24) en la que el fosfato de dihidroxiacetona se convierte en 3-fosfato de gliceraldehído. La  $\Delta G^\circ$  para esta reacción es  $+1.8 \text{ kcal/mol}$ , pero en la célula ocurre la formación del producto de esta reacción. La reacción ocurre porque otras reacciones celulares mantienen la proporción entre reactivo y producto por arriba de la definida por la constante de equilibrio. Mientras se mantenga esta condición, la  $\Delta G$  será negativa y la reacción continuará en forma espontánea en la dirección de la síntesis de 3-fosfato de gliceraldehído. Esto resalta una característica importante del metabolismo celular, el que las reacciones específicas no pueden considerarse de manera independiente, como si ocurrieran aisladas en un tubo de ensayo. Cientos de reacciones ocurren al mismo tiempo en una célula. Todas éstas se interrelacionan porque el producto de una reac-

ción se convierte en el reactivo de la siguiente en la secuencia, y así por una vía metabólica hacia la siguiente. Para mantener la producción de 3-fosfato de gliceraldehído a expensas de fosfato de dihidroxiacetona, la reacción se sitúa dentro de una vía metabólica, de manera que el producto se retire mediante la siguiente reacción a una velocidad suficiente para mantener una proporción favorable en las concentraciones de estas dos moléculas.

**Acoplamiento de reacciones endergónicas y exergónicas.** Las reacciones con grandes valores positivos de  $\Delta G^\circ$  casi siempre son impulsadas por el aporte de energía. Considérese la formación del aminoácido glutamina a partir del ácido glutámico por acción de la enzima glutamina sintetasa:



Esta reacción endergónica ocurre en la célula porque el ácido glutámico en realidad se convierte en glutamina en dos reacciones secuenciales, ambas exergónicas:



Se dice que la formación de glutamina está *acoplada* con la hidrólisis de ATP. Mientras la  $\Delta G$  para la hidrólisis de ATP sea más negativa de lo que la  $\Delta G$  es negativa para la síntesis de glutamina a partir de ácido glutámico, la reacción "cuesta abajo" de hidrólisis del ATP puede usarse para impulsar la síntesis "cuesta arriba" de la glutamina. Para acoplar dos reacciones químicas, el producto de la primera reacción se convierte en reactivo de la segunda. El puente entre ambas reacciones, el glutamil fosfato en



este caso, se llama *intermediario común*. En esencia, lo que ocurre es que la hidrólisis exergónica de ATP ocurre en dos pasos. En el primero, el ácido glutámico actúa como aceptor del grupo fosfato, que desplaza el  $\text{NH}_3$  en el segundo paso.

La hidrólisis del ATP puede usarse en la célula para impulsar reacciones que conducen a la formación de moléculas como glutamina porque las concentraciones de ATP se mantienen en cifras mucho más altas (en relación con las de ADP) de lo que estarían en equilibrio. Esto puede demostrarse con el cálculo siguiente. Como se indicó antes, una concentración celular típica de  $\text{P}_i$  sería 10 mM. Para calcular la proporción de equilibrio de  $[\text{ATP}]/[\text{ADP}]$  en estas condiciones, puede establecerse la  $\Delta G$  en el valor de equilibrio de 0 y resolver la siguiente ecuación (tomada de la pág. 89) para  $[\text{ADP}]/[\text{ATP}]$ :

$$\Delta G = \Delta G^\circ + (1.4 \text{ kcal/mol}) \log \frac{[\text{ADP}][\text{P}_i]}{[\text{ATP}]}$$

$$0 = -7.3 \text{ kcal/mol} + (1.4 \text{ kcal/mol}) \log \frac{[\text{ADP}][10^{-2}]}{[\text{ATP}]}$$

$$0 = -7.3 \text{ kcal/mol} + (1.4 \text{ kcal/mol}) \left( \log 10^{-2} + \log \frac{[\text{ADP}]}{[\text{ATP}]} \right)$$

$$+7.3 \text{ kcal/mol} = (1.4 \text{ kcal/mol})(-2) + (1.4 \text{ kcal/mol}) \log \frac{[\text{ADP}]}{[\text{ATP}]}$$

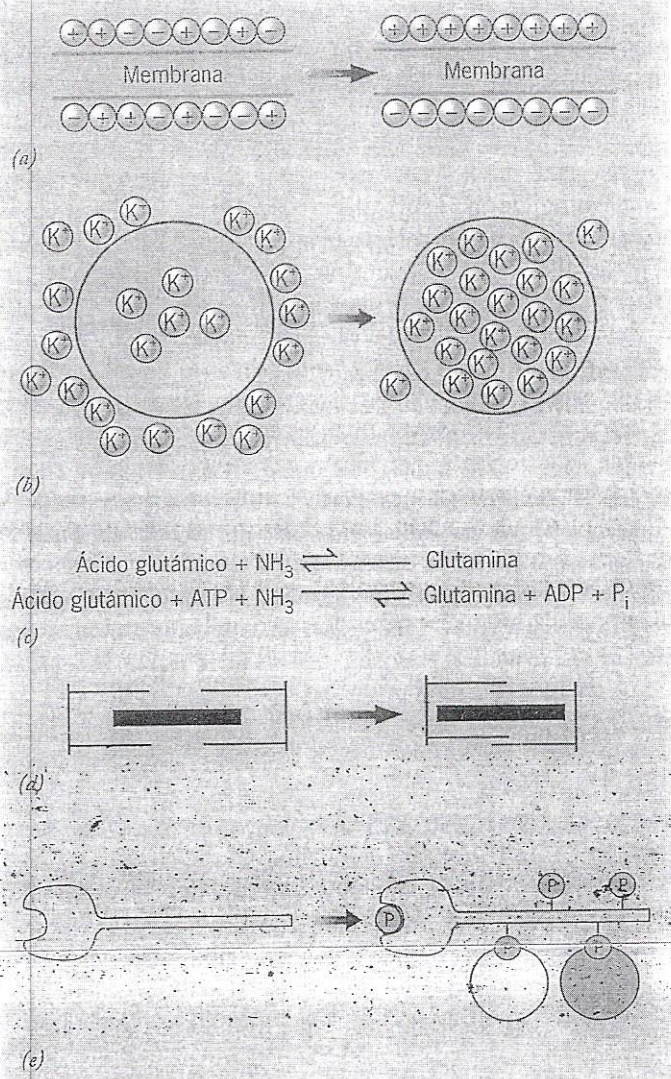
$$\log \frac{[\text{ADP}]}{[\text{ATP}]} = \frac{10.1 \text{ kcal/mol}}{1.4 \text{ kcal/mol}} = 7.2$$

$$\frac{[\text{ADP}]}{[\text{ATP}]} = 1.6 \times 10^7$$

Por tanto, se esperaría que en equilibrio la concentración de ADP fuera más de  $10^7$  veces la de ATP, pero en realidad las concentraciones de ATP en la mayoría de las células son 10 a 100 veces más altas que las de ADP. Este es un punto crucial porque son las concentraciones relativas de ATP y ADP lo que importa. Si una célula contuviera una mezcla en equilibrio de ATP, ADP y  $\text{P}_i$ , no importaría la cantidad de ATP presente, la célula no tendría capacidad para realizar un trabajo.

La hidrólisis de ATP se usa para impulsar la mayoría de los procesos endergónicos en la célula, incluidas reacciones químicas como la recién descrita, la separación de carga a través de la membrana, la concentración de un soluto, el movimiento de filamentos en una célula muscular y las propiedades de las proteínas (fig. 3-6). El ATP puede usarse para procesos tan diversos porque su grupo fosfato terminal puede transferirse a diversos tipos de moléculas, incluidos aminoácidos, azúcares, lípidos y proteínas. En la mayoría de las reacciones acopladas, el grupo fosfato se transfiere en un paso inicial de ATP a uno de estos aceptores y luego se retira en un segundo paso (un ejemplo en la fig. 4-46).

**Equilibrio o metabolismo en estado estable** Como las reacciones tienden al equilibrio, la energía libre disponible para realizar un trabajo disminuye hacia un mínimo y la entropía aumenta hacia un máximo. Por tanto, mientras más alejada se mantenga la reacción del estado de equilibrio, menos se pierde su capacidad para realizar un trabajo por el aumento en la entropía. En esencia, el metabolismo celular es un metabolismo sin equilibrio; o sea, se caracteriza por proporciones no equilibradas entre



**FIGURA 3-6** Unas cuantas funciones de la hidrólisis de ATP. En la célula, el ATP puede usarse para (a) separar una carga a través de la membrana; (b) concentrar un soluto particular dentro de la célula; (c) impulsar una reacción química por lo demás desfavorable; (d) deslizar unos filamentos sobre otros como ocurre durante el acortamiento de una célula muscular; (e) donar un grupo fosfato a una proteína, con lo que cambian sus propiedades y se obtiene la respuesta deseada. En este caso, los grupos fosfato agregados sirven como sitios de unión para otras proteínas.

productos y reactivos. Esto no significa que algunas reacciones no ocurran en o cerca de las células en estado de equilibrio. En realidad, muchas de las reacciones de una vía metabólica pueden estar cerca del equilibrio (fig. 3-25). Sin embargo, al menos una o muchas veces varias reacciones de la vía están lejos del equilibrio, lo que las hace irreversibles. Éstas son las reacciones que mantienen el avance de la vía en un solo sentido; también son las reacciones que son sujeto de regulación celular porque el flujo de materiales a través de toda la vía puede aumentar o disminuir mucho por la estimulación o inhibición de la actividad de las enzimas que catalizan tales reacciones.

Los principios básicos de la termodinámica se formularon con sistemas no vivos *cerrados* (sin intercambio de materia entre



el sistema y su entorno) en condiciones reversibles de equilibrio. Las características únicas del metabolismo celular requieren una perspectiva distinta. El metabolismo celular puede mantenerse en condiciones irreversibles de no equilibrio porque a diferencia del ambiente dentro de un tubo de ensayo, la célula es un sistema *abierto*. Los materiales y la energía fluyen en forma continua hacia la célula desde la corriente sanguínea o el medio de cultivo. La magnitud de este aporte del exterior hacia la célula se vuelve aparente con tan sólo detener la respiración. Minuto a minuto, el ser humano depende de una fuente externa de oxígeno porque éste es un reactivo muy importante en el metabolismo celular. El flujo continuo de oxígeno y otros materiales hacia y desde las células permite que el metabolismo celular se encuentre en un **estado estable** (fig. 3-7). En dicho estado, las concentraciones de reactivos y productos permanecen relativamente constantes, aunque las reacciones individuales no siempre están en equilibrio. Esto no significa que las concentraciones de los metabolitos celulares no cambian. Las células son capaces de ajustarse en forma continua a la concentración de sustancias clave como respuesta a las condiciones cambiantes. Un incremento o caída en el nivel de sustancias reguladoras, como la hormona insulina

por ejemplo, pueden causar aumento o descenso drásticos en la producción de azúcares, aminoácidos o grasas. En otras palabras, las células existen en un estado de desequilibrio *dinámico*, en el que las velocidades de las reacciones hacia delante y en sentido inverso pueden aumentar o disminuir al instante como respuesta a las condiciones cambiantes.

## REVISIÓN

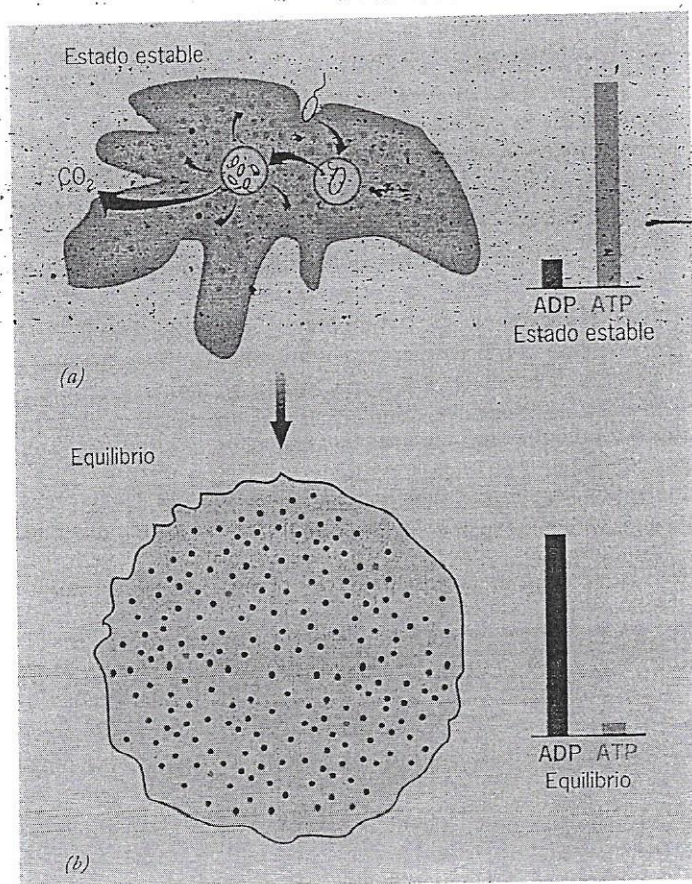
1. Describa las diferencias entre la primera y la segunda leyes de la termodinámica y cómo al considerarlas juntas pueden describir la dirección de los fenómenos que ocurren en el universo.
2. ¿De qué manera el mantenimiento del estado vivo ordenado es consistente con la segunda ley de la termodinámica?
3. Describa dos ejemplos en los que la entropía de un sistema disminuye y dos ejemplos en los que la entropía de un sistema aumenta.
4. Revise las diferencias entre  $\Delta G$  y  $\Delta G'$ ; entre las velocidades relativas de las reacciones hacia delante y en sentido inverso cuando  $\Delta G$  es negativa, cero o positiva. ¿Cuál es la relación entre  $\Delta G'$  y  $K'_{eq}$ ? ¿Cómo puede una célula llevar a cabo una reacción con  $\Delta G'$  positiva?
5. ¿Cómo es posible que una célula mantenga una proporción  $[ATP]/[ADP]$  mayor de uno? ¿En qué difiere esta proporción de la esperada en equilibrio?
6. ¿Por qué no se forma hielo a una temperatura mayor de  $0^\circ\text{C}$ ?

## 3.2 ENZIMAS COMO CATALIZADORES BIOLÓGICOS

Al final del siglo XIX había un debate acerca de si el proceso de formación de etanol requería la presencia o no de células de levadura intactas. En un lado del debate estaba el químico orgánico Justus von Liebig, que argumentaba que las reacciones de fermentación que producían alcohol no eran distintas a los tipos de reacciones orgánicas que se habían estudiado en el tubo de ensayo. En el otro lado estaba el biólogo Louis Pasteur, quien argumentaba que el proceso de fermentación sólo podía ocurrir en los confines de una célula viva, intacta y muy organizada.

En 1897, dos años después de la muerte de Pasteur, Hans Büchner, un bacteriólogo, y su hermano Eduard, un químico, preparaban "jugo de levadura", un extracto preparado con células de levadura trituradas con granos de arena que luego se pasaba por papel filtro. Deseaban conservar el jugo de levadura para usarlo más tarde. Después de intentar conservar el extracto con antisépticos y no lograrlo, trataron de impedir la descomposición de la preparación con la adición de azúcar, el mismo procedimiento usado para conservar mermeladas y jaleas. En lugar de conservar la solución, el jugo de levadura produjo gas con el azúcar y burbujeo en forma continua durante días. Después de un análisis adicional, Eduard descubrió que la fermentación producía etanol y burbujas de dióxido de carbono. Büchner había mostrado que la fermentación no requería la presencia de células intactas.

Sin embargo, pronto se encontró que la fermentación era muy distinta a los tipos de reacciones que realizan los químicos



**FIGURA 3-7 Estado estable frente a equilibrio.** (a) Mientras esta ameba pueda captar nutrientes del exterior, puede obtener la energía necesaria para mantener las concentraciones de compuestos en un estado estable, el cual puede estar alejado del equilibrio. Las concentraciones de ATP y ADP en estado estable se indican con los puntos coloreados y el histograma. (b) Cuando la ameba muere, las concentraciones de ATP y ADP (así como otros compuestos bioquímicos) se desplazan hasta alcanzar sus proporciones de equilibrio.



orgánicos. La fermentación necesitaba la presencia de un conjunto único de catalizadores que no tenía contraparte en el mundo inanimado. Estos catalizadores se llamaron **enzimas** (por el término griego "en levaduras"). Las enzimas son los mediadores del metabolismo, causantes de todas las reacciones que ocurren en la célula. Sin las enzimas, las reacciones metabólicas serían tan lentas que se volverían imperceptibles.

La primera evidencia de que las enzimas son proteínas la obtuvo James Sumner de *Cornell University* en 1926 cuando cristalizó la enzima ureasa de las habas espada (*Canavalia ensiformis*) y determinó su composición. Aunque este hallazgo no se recibió con mucho entusiasmo en ese momento, pronto se demostró que varias enzimas más son proteínas y en las siguientes décadas se aceptó que todos los catalizadores biológicos son proteínas. Al final, resultó evidente que ciertas reacciones biológicas están catalizadas por moléculas de RNA. En favor de la claridad, el término *enzima* casi siempre se reserva para los catalizadores proteínicos, mientras que el término *ribozima* se usa para los catalizadores de RNA. La descripción de este capítulo se limita a los catalizadores proteínicos y las propiedades de los catalizadores de RNA se describen en el capítulo 11.

Aunque las enzimas son proteínas, muchas de ellas son proteínas conjugadas; o sea, que contienen componentes no proteínicos llamados **cofactores** que pueden ser inorgánicos (metales) u orgánicos (**coenzimas**). Cuando están presentes, los cofactores son participantes importantes en el funcionamiento de la enzima, a menudo realizan actividades para las que los aminoácidos no son adecuados. Por ejemplo, como se explicó en el capítulo 2, en la mioglobina el átomo de hierro del grupo hemo es el sitio donde se une y conserva el oxígeno hasta que se requiere en el metabolismo celular.

### Propiedades de las enzimas

Como ocurre para todos los catalizadores, las enzimas tienen las siguientes propiedades: 1) sólo se requieren en pequeñas cantidades; 2) no se alteran en forma irreversible durante la reacción, por lo que cada molécula de enzima puede participar varias veces

en reacciones individuales, y 3) no tienen efecto en la termodinámica de la reacción. Este último punto es muy importante. Las enzimas no aportan energía para una reacción química, por lo que no determinan si una reacción tiene características termodinámicas favorables o desfavorables. De igual manera, las enzimas no determinan la proporción entre productos y reactivos en equilibrio. Estas son propiedades inherentes de los compuestos en reacción. Como catalizadores, las enzimas sólo pueden aumentar la velocidad en la que procede una reacción química favorable.

No hay una relación necesaria entre la magnitud de  $\Delta G$  de una reacción particular y la velocidad con la que ocurre dicha reacción. La magnitud de  $\Delta G$  sólo informa sobre la diferencia en la energía libre entre el estado inicial y el equilibrio. Es independiente de la vía o el tiempo que tarde en alcanzarse el equilibrio. Por ejemplo, la oxidación de la glucosa es un proceso muy favorable, como puede determinarse por la cantidad de energía liberada durante su combustión. Sin embargo, los cristales de glucosa pueden dejarse a temperatura ambiente por tiempo indefinido sin que haya una conversión notable hacia materiales menos energéticos. En otras palabras, la glucosa es *cinéticamente estable*, aun cuando es inestable, desde el punto de vista *termodinámico*. Aunque el azúcar se disolviera, mientras la solución se mantuviera estéril, no se deterioraría con rapidez. Sin embargo, si se agregaran unas cuantas bacterias, en muy poco tiempo las células captarían la glucosa y la degradarían por medios enzimáticos.

Las enzimas son catalizadores expertos. Los catalizadores que usan los bioquímicos en el laboratorio, como ácido, platino metálico y magnesio, casi siempre aceleran las reacciones cien, a mil veces con respecto a la velocidad sin catalizador. En cambio, las enzimas casi siempre aumentan la velocidad de una reacción  $10^8$  a  $10^{13}$  veces (cuadro 3-3). Con base en estas cifras, las enzimas pueden lograr en 1 s lo que requeriría entre tres y 300 000 años, si la enzima no existiera. Lo que es aún más notable, realizan esta hazaña a la temperatura ambiente y el pH que existe en el interior de la célula. Además, a diferencia de los catalizadores orgánicos usados por los químicos, las enzimas son muy específicas con respecto a los reactivos con los que se unen y la reacción que catalizan. Los reactivos unidos con una enzima se llaman

CUADRO 3-3 Actividad catalítica de diversas enzimas

Enzima	$t_{1/2}$ sin enzima <sup>1</sup>	Número de recambio <sup>2</sup>	Aumento de velocidad <sup>3</sup>
OMP descarboxilasa	78 000 000 años	39	$1.4 \times 10^{17}$
Nucleasa estafilocócica	130 000 años	95	$5.6 \times 10^{14}$
Adenosina desaminasa	120 años	370	$2.1 \times 10^{12}$
AMP nucleosidasa	69 000 años	60	$6.0 \times 10^{12}$
Citidina desaminasa	69 años	299	$1.2 \times 10^{12}$
Fosfotriesterasa	2.9 años	2100	$2.8 \times 10^{11}$
Carboxipeptidasa A	7.3 años	578	$1.9 \times 10^{11}$
Cetosteroide isomerasa	7 semanas	66 000	$3.9 \times 10^{11}$
Triosafosfato isomerasa	1.9 días	4300	$1.0 \times 10^9$
Corismato mutasa	7.4 h	50	$1.9 \times 10^6$
Anhidrasa carbónica	5 s	$1 \times 10^6$	$7.7 \times 10^6$
Ciclofilina humana	23 s	13 000	$4.6 \times 10^5$

Fuente: A. Radzicka y R. Wolfenden, *Science* 267:91, 1995. Copyright 1995 American Association for the Advancement of Science.

<sup>1</sup> El tiempo que pasaría para que la mitad de los reactivos se convirtieran en producto en ausencia de la enzima.

<sup>2</sup> El número de reacciones catalizadas por una sola molécula de enzima por segundo cuando opera con una concentración saturada de sustrato.

<sup>3</sup> El aumento en la velocidad de reacción alcanzado por la reacción catalizada por la enzima comparada con la reacción no catalizada.



sustratos. Si por ejemplo, la enzima hexocinasa se encuentra en solución con cien compuestos de bajo peso molecular además de su sustrato, la glucosa, la enzima sólo reconocerá las moléculas de glucosa y las someterá a la reacción. Para todos los fines prácticos, los otros compuestos bien podrían estar ausentes. Este tipo de especificidad, ya sea entre enzimas y sustratos o entre otros tipos de proteínas y las sustancias con las que se unen, es crucial para mantener el orden requerido a fin de sostener la vida.

Además de su alto nivel de actividad y especificidad, las enzimas actúan como directores de tráfico metabólico en el sentido de que las reacciones catalizadas por enzimas son muy ordenadas, los únicos productos formados son los apropiados. Esto es muy importante porque la formación de productos intermedios químicos afectaría pronto la vida de una célula frágil. Por último, a diferencia de otros catalizadores, la actividad de las enzimas puede regularse para cubrir las necesidades particulares de una célula en un momento determinado. Como resulta evidente en este capítulo y el resto del libro, las enzimas de una célula en verdad son una colección asombrosa de máquinas moleculares en miniatura.

### Superación de la barrera de la energía de activación

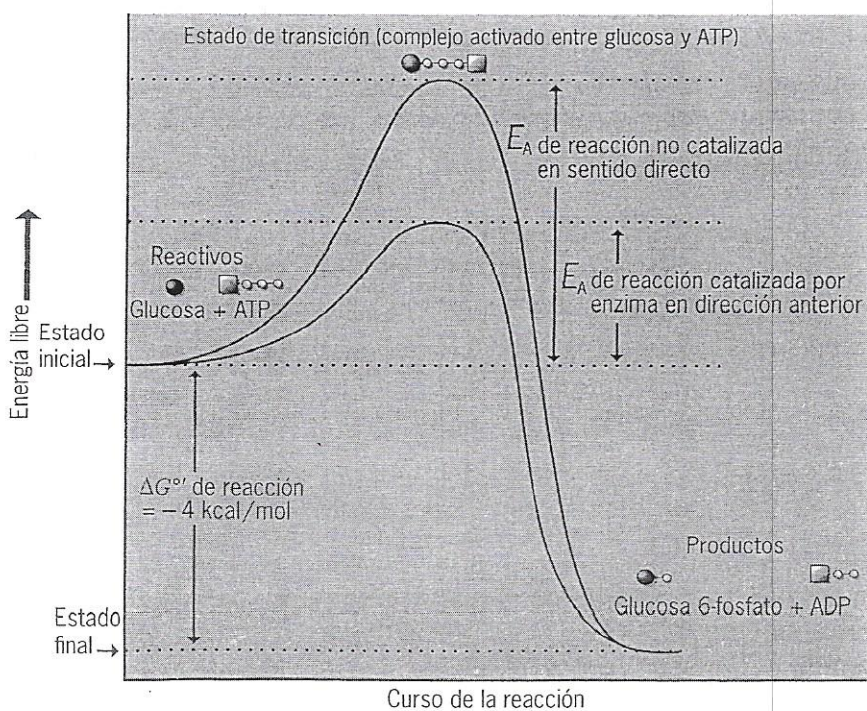
¿Cómo es que las enzimas realizan una catálisis tan eficaz? La primera pregunta a considerar es por qué las reacciones con características termodinámicas favorables no proceden por sí mismas a velocidades relativamente altas en ausencia de enzimas. Incluso el ATP, cuya hidrólisis es favorable, permanece estable en una célula hasta que se degrada en una reacción bajo control enzimático. Si esto no fuera así, el ATP tendría poco uso biológico.

Las transformaciones químicas requieren que se rompan ciertos enlaces covalentes dentro de los reactivos. Para que esto ocurra, los reactivos deben contener suficiente energía cinética (energía de movimiento) para vencer una barrera llamada ener-

gía de activación ( $E_A$ ), que se expresa en el diagrama de la figura 3-8, donde la energía de activación se representa por la altura de las curvas. Los reactivos de una reacción química a menudo se comparan con un objeto en reposo en la cima de un risco, listo para caer al fondo. Si se deja por sí solo, lo más probable es que el objeto permanezca ahí por tiempo indefinido. Sin embargo, si alguien pasara y aplicara al objeto la energía suficiente para vencer la fricción u otra pequeña barrera en el camino e hiciera que llegara hasta el borde del risco, caería en forma espontánea hasta el fondo. El objeto tiene el potencial para caer a un estado de menor energía una vez que se eliminan las barreras cinéticas.

En una solución a temperatura ambiente, existen moléculas en un estado de movimiento aleatorio, cada una tiene cierta cantidad de energía cinética en un instante determinado. Entre una población de moléculas su energía se distribuye en una curva con forma de campana (fig. 3-9), algunas tienen muy poca energía y otras tienen mucho más. Las moléculas de alta energía (moléculas activadas) permanecen como tales sólo por un tiempo corto, pierden su exceso de energía hacia otras moléculas por colisión. Considérese una reacción en la que una molécula reactante se divide en dos moléculas de producto. Si una molécula reactante determinada adquiere energía suficiente para vencer la barrera de activación, existe la posibilidad de que se divida en dos moléculas de producto. La velocidad de la reacción depende del número de moléculas reactantes que contienen la energía cinética necesaria en cualquier momento determinado. Una forma de aumentar la velocidad de reacción es incrementar la energía de los reactivos. La forma más fácil de hacer esto en el laboratorio es con la aplicación de calor a la mezcla de reacción (fig. 3-9). Por el contrario, la aplicación de calor a una reacción mediada por enzimas conduce a la desactivación rápida de la enzima porque se desnaturaliza.

Cuando los reactivos están en la cresta de la curva de energía y se encuentran listos para convertirse en productos; se dice que están en **estado de transición** (fig. 3-8). En este punto, los



**FIGURA 3-8 Energía de activación y reacciones enzimáticas.** Aunque la formación de glucosa 6-fosfato es una reacción favorecida por sus rasgos termodinámicos ( $\Delta G^{\circ'} = -4 \text{ kcal/mol}$ ), los reactivos deben tener energía suficiente para alcanzar un estado estable en el que puedan producirse los reajustes atómicos necesarios para que ocurra la reacción. La cantidad de energía requerida se conoce como energía de activación ( $E_A$ ) y se representa por la altura de la curva. La energía de activación no es un valor fijo, sino que varía con la vía de reacción particular.  $E_A$  se reduce mucho cuando los reactivos se combinan con un catalizador enzimático. (Este diagrama muestra un mecanismo sencillo de reacción en un paso. Muchas reacciones enzimáticas ocurren en dos o más pasos que dan lugar a la formación de intermediarios [como en la figura 3-13]. Cada paso de la reacción tiene una  $E_A$  distinta y un estado de transición separado.)





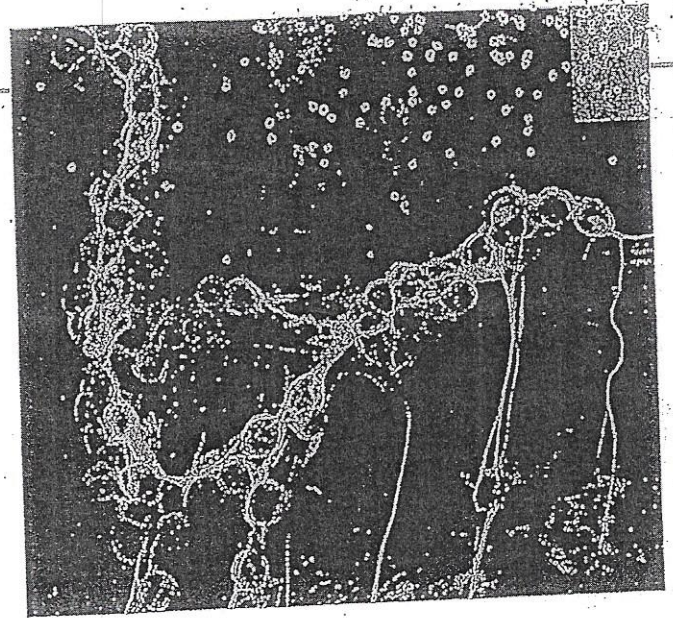


# 6

## INTEGRACIÓN DE CÉLULAS EN TEJIDOS

En el desarrollo de los organismos multicelulares complejos; como las plantas y los animales, las células progenitoras se diferencian en distintos "tipos" que tienen composiciones, estructuras y funciones características. Las células de un tipo dado suelen agruparse para formar un *tejido* y desempeñar cooperativamente una función común: los músculos se contraen; los tejidos nerviosos conducen impulsos eléctricos; los tejidos del xilema de las plantas transportan agua. Distintos tejidos pueden organizarse para formar un *órgano*, nuevamente para ejecutar una o más funciones específicas. Por ejemplo, los músculos, las válvulas y los vasos sanguíneos del corazón trabajan juntos para bombear sangre a través del cuerpo. El funcionamiento coordinado de muchos tipos de células entre tejidos, así como de los tejidos de múltiples especializaciones, permite al organismo reproducirse como una totalidad, moverse, metabolizar y llevar a cabo otras actividades esenciales.

La forma adulta del nematodo *Caenorhabditis elegans* contiene apenas 959 células, a pesar de lo cual esas células se encuentran en 12 diferentes tipos generales de células y muchos subtipos distintos. Los vertebrados tienen cientos de tipos diferentes de células, incluidos leucocitos (glóbulos blancos), eritrocitos y macrófagos en la sangre; fotorreceptores en la retina; adipocitos que almacenan grasa; células secretoras  $\alpha$  y  $\beta$  en el páncreas; fibroblastos en los tejidos conectivos; y cientos de subtipos diferentes de neuronas en el cerebro humano. A pesar de sus diferentes formas y funciones todas las células animales se pueden clasificar como componentes de sólo cinco clases principales de tejido: *tejido epitelial*, *tejido conectivo*, *tejido muscular*, *tejido nervioso* y *sangre*. Diversos tipos de células se organizan en patrones precisos de asombrosa complejidad para generar diferentes tejidos y órganos. El costo de tal complejidad incluye requerimientos crecientes



Modelo de una enfermedad inflamatoria intestinal en la cual células del músculo liso del intestino grueso fueron inducidas a secretar filamentos de hialuronano (verde) que se unen a leucocitos mononucleares esferoidales a través de sus receptores CD44 (rojo). Los núcleos están teñidos de azul. (Cortesía de C. de la Motte et al., Lerner Research Institute.)

de información, material, energía y tiempo durante el desarrollo de un organismo individual. A pesar de que el costo fisiológico de los tejidos complejos y los órganos es alto, éstos proporcionan organismos con la capacidad de proliferar en ambientes variados y cambiantes, una ventaja evolutiva fundamental.

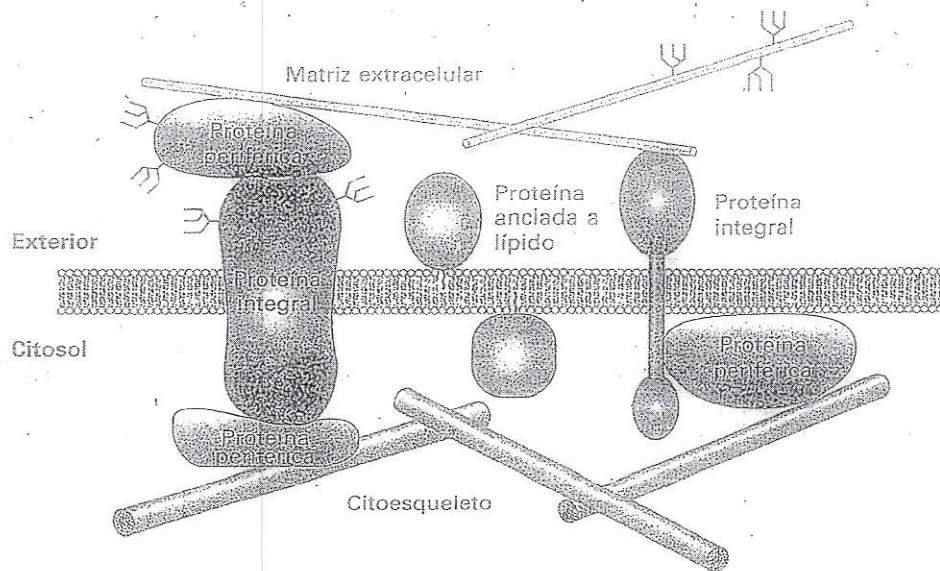
Las morfologías complejas y variadas de las plantas y los animales son un ejemplo de que la totalidad del ser es superior a la suma de sus partes individuales, descrita más técnicamente como las propiedades emergentes de un sistema complejo. Por ejemplo, la organización de raíces, tallos y hojas de las plantas permite luego obtener energía (luz solar) y carbono ( $\text{CO}_2$ ) de la atmósfera, y agua y nutrientes (p. ej., minerales) del suelo. Las distintas propiedades mecánicas de los

### CONTENIDO

- 6.1 Adhesión entre células y entre célula y matriz: una visión general
- 6.2 Tejidos epiteliales laminares: moléculas de unión y de adhesión
- 6.3 La matriz extracelular de las láminas epiteliales
- 6.4 La matriz extracelular de los tejidos no epiteliales
- 6.5 Interacciones adhesivas y células no epiteliales
- 6.6 Tejidos vegetales
- 6.7 Crecimiento y uso de los cultivos celulares



► Fig. 5-11. Diagrama de cómo diversas clases de proteínas se asocian con la bicapa lipídica. Las proteínas integrales (transmembrana) atraviesan la bicapa. Las proteínas ancladas a lípidos están atadas a una hojuela por una cadena hidrocarbonada larga fijada en forma covalente. Las proteínas periféricas se asocian con la membrana principalmente mediante interacciones específicas no covalentes con proteínas integrales o lípidos de membrana. Más alejadas de la membrana se encuentran las proteínas asociadas con la membrana, incluidas las del citoesqueleto, la matriz extracelular en las células animales y la pared celular en las células vegetales y bacterianas (no representadas). Las cadenas de carbohidratos están unidas a muchas proteínas extracelulares y al dominio exoplasmático de muchas proteínas transmembrana.



vés de una o más proteínas periféricas (adaptadoras) (véase fig. 5-11). Tales asociaciones con el citoesqueleto proveen apoyo para varias membranas celulares (véase sección 5.4); también desempeñan un papel en la comunicación de dos vías entre el interior y el exterior de la célula, como se verá en el capítulo 6. Por último, las proteínas periféricas sobre la superficie exterior de la membrana plasmática y los dominios exoplasmáticos de proteínas de membrana integrales a menudo se adhieren a componentes de la matriz extracelular o de la pared celular que rodea a las células bacterianas y vegetales.

### Las hélices $\alpha$ inmersas en la membrana son las principales estructuras secundarias de la mayoría de las proteínas transmembrana

Las proteínas solubles exhiben cientos de distintas estructuras plegadas localizadas llamadas motivos (véase fig. 3-6). En comparación, el repertorio de estructuras plegadas de las proteínas integrales de membrana es bastante limitado y predomina la hélice  $\alpha$  hidrofoba. Las proteínas integrales que contienen dominios hélice  $\alpha$  que atraviesan la membrana están insertadas en las membranas mediante interacciones hidrofobas con lípidos específicos y probablemente también mediante interacciones iónicas con las cabezas polares de los fosfolípidos.

La glucoforina A, la proteína más abundante de la membrana plasmática del eritrocito, es una proteína transmembrana de un solo paso, que contiene sólo una hélice  $\alpha$  que atraviesa la membrana (fig. 5-12). Una hélice  $\alpha$  típica insertada en la membrana se compone de 20-25 aminoácidos hidrofobos (no cargados) (véase fig. 2-13). La longitud predicha de tal hélice (3,75 nm) es apenas suficiente para atravesar el núcleo hidrocarbonado de la bicapa fosfolipídica. Las cadenas laterales hidrofobas se proyectan hacia afuera de la hélice y forman interacciones de van der Waals con las cadenas de ácidos grasos de las bicapas. A su vez, los grupos carbonilo ( $C=O$ ) e imino ( $NH$ ), que participan en la formación del es-

queleto de enlaces peptídicos a través de los enlaces (puentes) de hidrógeno, se encuentran en el interior de la hélice  $\alpha$  (véase fig. 3-3); así, estos grupos polares están resguardados del interior hidrofobo de la membrana. La hélice transmembrana de una molécula de glucoforina A se asocia con la hélice de otra para formar un dímero en espiral enrollada (véase fig. 5-12b). Tal interacción de hélices que atraviesan la membrana es un mecanismo común para crear proteínas de membrana diméricas. Muchos receptores de la superficie celular, por ejemplo, se activan por dimerización.

Existe una gran e importante familia de proteínas integrales que se define por la presencia de siete hélices  $\alpha$  que atraviesan la membrana. Entre las más de 150 de estas proteínas multipaso de "siete pasos" que han sido identificadas se encuentran las proteínas G acopladas a receptores descritos en el capítulo 13. La estructura de la bacteriorrodopsina, una proteína que se encuentra en la membrana de ciertas bacterias fotosintéticas, ilustra la estructura general de todas estas proteínas (fig. 5-13). La absorción de luz por el grupo retinal fijado en forma covalente a la bacteriorrodopsina produce un cambio conformacional en la proteína que se traduce en el bombeo de protones desde el citosol a través de la membrana bacteriana hacia el espacio extracelular. En consecuencia, el gradiente de concentración de protones así generado a través de la membrana se utiliza para sintetizar ATP (cap. 8). En la estructura de alta resolución de la bacteriorrodopsina actualmente disponible, se puede determinar la posición de todos los aminoácidos individuales del retinal y los lípidos circundantes. Como se podría esperar, casi todos los aminoácidos en el exterior de los segmentos de la bacteriorrodopsina que atraviesan la membrana son hidrofobos e interactúan con el núcleo hidrocarbonado de la bicapa lipídica circundante.

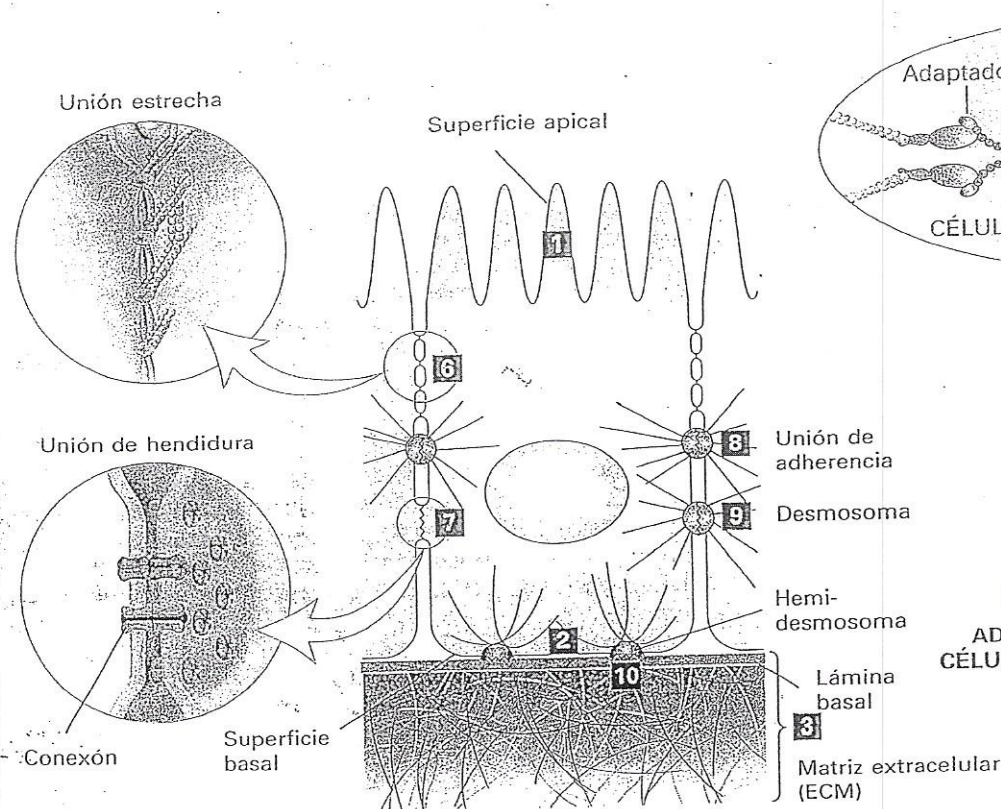
Los canales de iones componen una segunda familia extensa e importante de proteínas transmembrana multipaso. Como lo revela la estructura cristalina de un canal de  $K^+$ , los canales de iones son, típicamente, proteínas tetraméricas. Cada una de las cuatro subunidades tiene un par de hélices que atraviesan la membrana y se unen con las hélices de otras



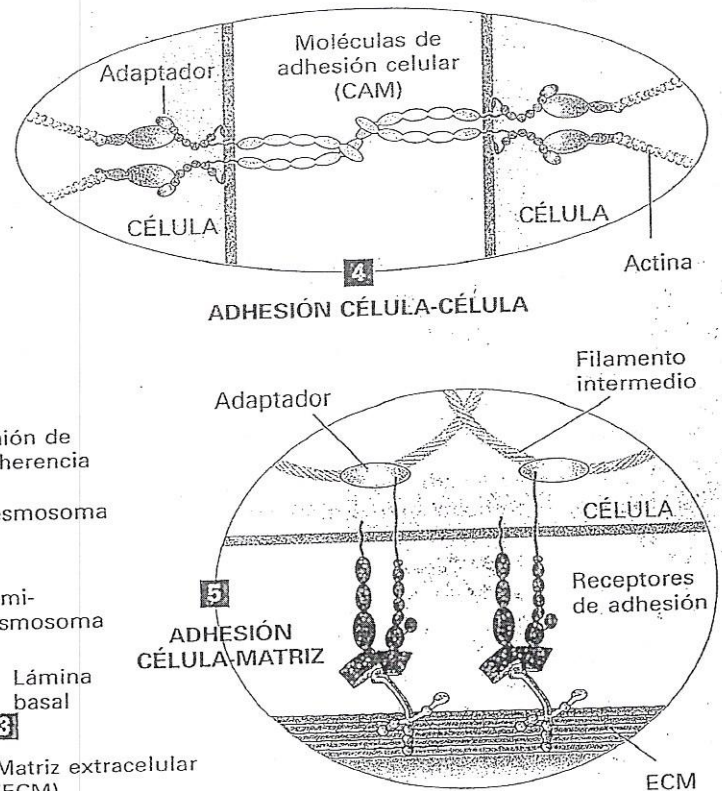
huesos rígidos, las articulaciones flexibles y los músculos contráctiles. Los permiten a los vertebrados moverse con eficacia y obtener un tamaño sustancial. Láminas de células epiteliales estrechamente unidas pueden actuar como barreras regulables, selectivamente permeables, que permiten la generación de compartimientos químicos y funcionalmente distintos en un organismo (p. ej., el estómago, la circulación sanguínea). Como resultado, funciones distintas y a veces opuestas (p. ej., la digestión y la síntesis) pueden desarrollarse simultánea y eficientemente dentro de un organismo. Tal compartimentalización también permite una regulación sofisticada de las diversas funciones biológicas. En muchas maneras, las funciones de los tejidos y de los órganos complejos de un organismo

son análogas a las de los orgánulos y membranas en las células individuales.

El ensamblaje de distintos tejidos y su organización dentro de los órganos están determinados por las interacciones moleculares a nivel celular y no podrían ser posibles sin la expresión espacial y temporalmente regulada de un amplio conjunto de moléculas adhesivas. Las células en los tejidos pueden adherirse directamente entre sí (*adhesión entre célula y célula*) a través de proteínas integrales de membrana especializadas, denominadas moléculas de adhesión celular (CAM) que a menudo se agrupan para formar uniones celulares especializadas (fig. 6-1). Las células de los tejidos animales también se adhieren indirectamente (*adhesión entre célula y matriz*)



**Fig. 6-1. Vista esquemática de las principales interacciones adhesivas que unen las células entre sí y a la matriz extracelular.** Dibujo de un corte esquemático de un tejido epitelial típico, como el intestinal. La superficie apical (superior) de estas células está empaquetada con microvellosidades digitiformes **1** que se proyectan hacia la luz intestinal y la superficie basal (abajo) **2** se apoya sobre la matriz extracelular (ECM). La ECM asociada con las células epiteliales está organizada en diversas capas interconectadas (p. ej., la lámina basal, las fibras conectoras, los tejidos conectivos), en las cuales macromoléculas interdigitantes grandes de la ECM se unen entre sí y con las células **3**. Las moléculas de adhesión celular (CAM) se unen a CAM ubicadas sobre otras células, mediando las adhesiones entre células **4**, y los receptores de adhesión se unen a diversos componentes de la ECM, mediando las adhesiones entre la célula y la matriz **5**. Ambos tipos de moléculas de adhesión de la superficie celular son proteínas integrales de membrana cuyos dominios citosólicos suelen unirse a múltiples proteínas adaptadoras intracelulares. Estas adaptadoras, directa o indirectamente, unen la CAM al citoesqueleto (filamentos



intermedios o de actina) y a las vías de señalización intracelulares. Como consecuencia, la información puede ser transferida por las CAM y por las macromoléculas a las cuales se unen desde el exterior celular hacia el medioambiente intracelular, y viceversa. En algunos casos, se ensambla un agregado complejo de CAM, proteínas adaptadoras y asociadas. Agregados de CAM o de receptores de adhesión localizados específicamente forman diversos tipos de uniones celulares que cumplen funciones importantes para mantener juntos los tejidos y facilitar la comunicación entre las células y su ambiente. Las uniones estrechas **6**, que yacen inmediatamente por debajo de las microvellosidades, evitan la difusión de muchas sustancias a través de los espacios extracelulares entre las células. Las uniones de hendidura **7** permiten el movimiento a través de los canales conexón de pequeñas moléculas y iones entre los citosoles de células adyacentes. Los tres tipos restantes de uniones, las uniones de adherencia **8**, las desmosomas puntuales **9** y los hemidesmosomas **10**, unen el citoesqueleto de una célula a otras células o a la ECM. (Véase V. Vasioukhin y E. Fuchs, 2001, Curr. Opin. Cell Biol. 13:76.)



a través de la unión de receptores de adhesión de la membrana plasmática a los componentes de la matriz extracelular circundante, una red compleja de proteínas y polisacáridos interdigitados, segregada por las células en los espacios entre ellas. Estos dos tipos básicos de interacción no sólo les permite a las células agruparse para formar distintos tipos de tejidos, sino también proveer un medio para la transferencia bidireccional de información entre el exterior y el interior de las células.

En este capítulo analizamos los distintos tipos de moléculas de adhesión y cómo interactúan. Se cree que la evolución de plantas y animales divergió antes de la aparición de los organismos multicelulares. Por ende, la organización multicelular y los medios moleculares de ensamblaje de tejidos y órganos deben haber surgido en forma independiente en los linajes de plantas y animales. No es sorprendente, entonces, que exhiban muchas diferencias en la organización y el desarrollo de los tejidos. Por esta razón, consideraremos primero la organización de los tejidos epiteliales y no epiteliales en los animales para tratar luego los tejidos de las plantas. A pesar de que la mayoría de las células en los organismos vivos existen dentro de los tejidos, nuestro entendimiento acerca de ellas depende en gran medida del estudio aislado de las células. Por lo tanto, en la última sección de este capítulo presentamos al-

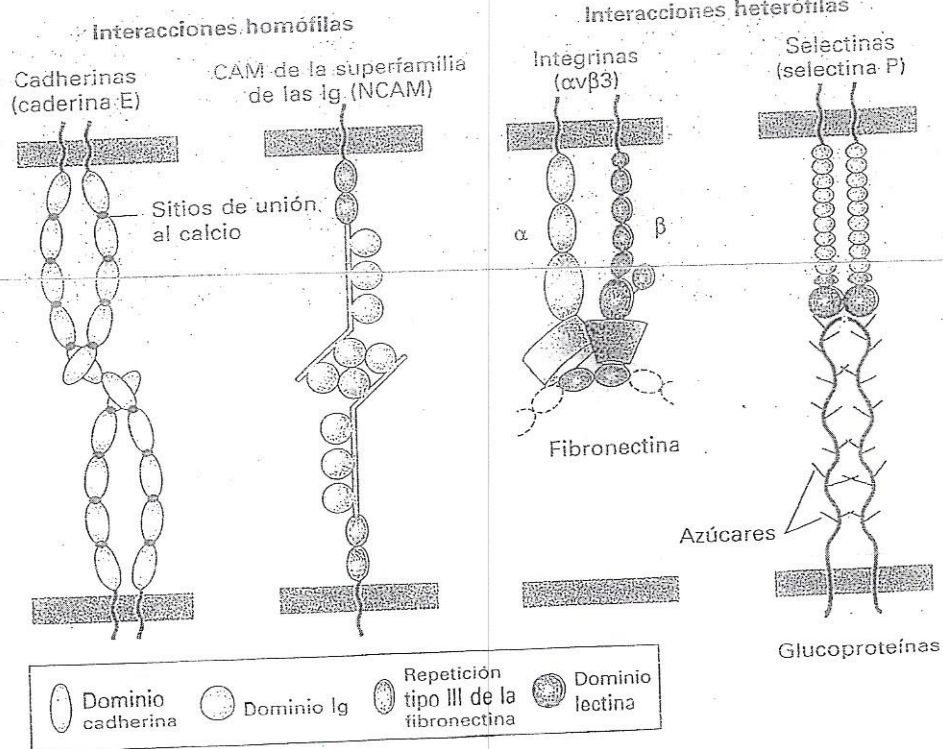
gunas características generales del trabajo con poblaciones de células separadas de los tejidos y de los organismos.

## 6.1 Adhesión entre células y entre célula y matriz: una visión general

Comenzamos con una breve orientación acerca de los diversos tipos de moléculas de adhesión, sus funciones principales en los organismos y sus orígenes evolutivos. En las secciones siguientes, analizaremos en detalle sus estructuras únicas y las propiedades de los variados participantes en las interacciones entre células y entre célula y matriz en los animales.

**Las moléculas de adhesión celular se unen entre sí y con las proteínas intracelulares**

Un gran número de CAM pertenece a una de las cuatro familias principales: las cadherinas, la superfamilia de las inmunoglobulinas (Ig), las integrinas y las selectinas. Como ilustra en la estructura esquemática de la figura 6-2, numerosas CAM son mosaicos de múltiples dominios distintos, m-



**Fig. 6-2. Principales familias de moléculas de adhesión celular (CAM) y receptores de adhesión.** Las cadherinas E dimericas suelen formar puentes cruzados (entre sí) homófilos con las cadherinas E sobre células adyacentes. Miembros de las CAM de la superfamilia de la inmunoglobulina (Ig) pueden formar tanto conexiones homófilas (aquí mostradas) y conexiones (no entre sí) heterófilas. Las selectinas, mostradas como dímeros, contienen un dominio lectina de unión a carbohidratos que reconoce estructuras de azúcares especializados sobre las glucoproteínas (aquí mostradas) y los glucolípidos sobre células adyacentes. Las integrinas heterodiméricas (p. ej., las cadenas  $\alpha$  v y  $\beta$ 3) funcionan como

CAM o como receptores de adhesión (aquí mostrados) que unen grandes proteínas multiadhesivas de la matriz, como la fibronectina, de las cuales aquí se ilustra sólo una pequeña parte (véase también fig. 6-25). Nótese que las CAM a menudo forman oligómeros de mayor orden dentro del plano de la membrana plasmática. Muchas moléculas adhesivas contienen múltiples dominios distintos, algunos de los cuales se encuentran en más de un tipo de CAM. Los dominios citoplasmáticos de estas proteínas están a menudo asociados con proteínas adaptadoras que las unen al citoesqueleto o a vías de señalización. (Véase R. O. Hynes, 1999, Trends Cell Biol. 9(12):M33 y R. O. Hynes, 2002, Cell 110:673-687.)



chos de los cuales pueden encontrarse en más de una clase de CAM. Se denominan "repeticiones" cuando se presentan muchas veces en la misma molécula. Algunos de estos dominios le confieren la especificidad de unión que caracteriza a una proteína en particular. Otras proteínas de membrana, cuyas estructuras no pertenecen a ninguna de las clases principales de las CAM, también participan en la adhesión entre célula y célula en varios tejidos.

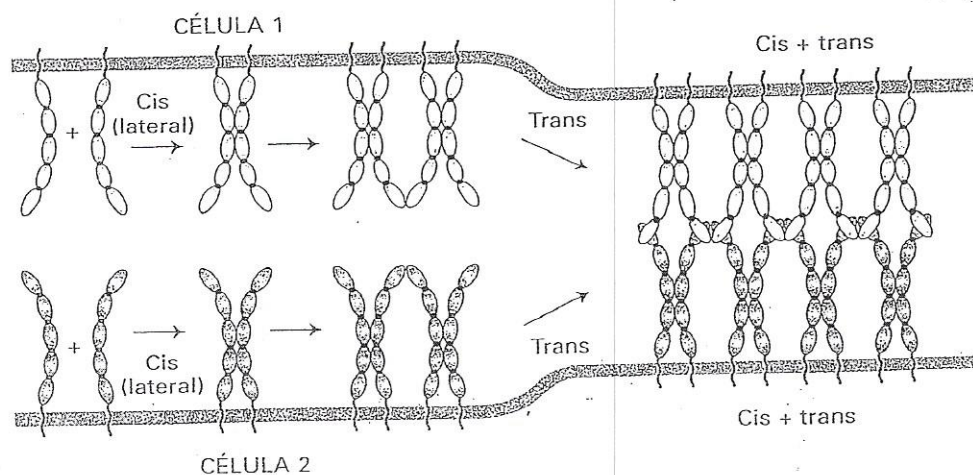
A través de sus dominios extracelulares las CAM median las interacciones adhesivas entre células del mismo tipo (*adhesión homotípica*) o entre células de diferentes tipos (*adhesión heterotípica*). Una CAM sobre una célula puede unirse directamente a la misma clase de CAM en una célula adyacente (unión *homófila*) o a una clase distinta de CAM (unión *heterófila*). Las CAM pueden distribuirse ampliamente a lo largo de las regiones de las membranas plasmáticas que contactan otras células o agruparse en parches o sitios denominados uniones celulares. La adhesión entre células puede ser fuerte y bastante perdurable o relativamente débil y transitoria. Las asociaciones entre las células nerviosas en la médula espinal o entre las células metabólicas en el hígado exhiben una adhesión fuerte. Por el contrario, las células del sistema inmunitario en la sangre pueden exhibir sólo interacciones débiles de corta duración, permitiéndoles rodar a lo largo y pasar a través de la pared de un vaso sanguíneo en su camino para combatir una infección dentro de un tejido.

Los dominios de las CAM orientados hacia el citosol reclutan un grupo de proteínas adaptadoras multifuncionales (véase fig. 6-1). Estas adaptadoras actúan como conectores que, directa o indirectamente, conectan las CAM con elementos del citoesqueleto (cap. 5); también pueden reclutar moléculas intracelulares que funcionan en vías de señalización para controlar la actividad proteica y la expresión génica (caps. 13 y 14). En algunos casos, un agregado complejo de CAM, proteínas adaptadoras y otras proteínas asociadas se ensambla en la superficie interna de la membrana plasmática. Puesto que las adhesiones intercelulares están asociadas intrínsecamente con el citoesqueleto y las vías de señalización, los

alrededores de la célula influyen en su forma y sus propiedades funcionales (efecto "externo-interno"); asimismo, la forma y la función celular influyen en el entorno de la célula. (efecto "interno-externo"). De este modo, la *conectividad* y la *comunicación* se relacionan íntimamente con las propiedades de las células en los tejidos.

La formación de muchas adhesiones entre células implica dos tipos de interacciones moleculares (fig. 6-3). Primero, las CAM sobre una célula se asocian lateralmente a través de sus dominios extracelulares, sus dominios citosólicos o ambos para formar homodímeros u oligómeros de orden mayor en el plano de la membrana plasmática celular; estas interacciones se denominan intracelulares, laterales o interacciones cis. Segundo, los oligómeros de las CAM de una célula se unen a la misma CAM o a una diferente sobre una célula adyacente; estas interacciones se denominan intercelulares o interacciones trans. Las interacciones trans a veces inducen interacciones cis adicionales y, como consecuencia, aún más interacciones trans.

Las interacciones adhesivas entre células varían de manera considerable según las CAM particulares que participan y el tejido. Al igual que el Velcro, se pueden generar adhesiones muy ajustadas cuando se combinan muchas interacciones en un área pequeña, pero bien definida. Más aún, la asociación de moléculas intracelulares con los dominios citosólicos de las CAM puede influir en forma espectacular en las interacciones intermoleculares de las CAM al promover sus asociaciones cis (agrupación) o alterando su conformación. Entre las numerosas variables que determinan la naturaleza de la adhesión entre dos células, está la afinidad de unión de las moléculas interactuantes (propiedades termodinámicas); las velocidades generales de "encendido" y "apagado" de las asociaciones y disociaciones para cada molécula interactuante (propiedades cinéticas); la distribución espacial (agrupación, alta o baja densidad) de las moléculas de adhesión (propiedades geométricas); los estados activos versus los estados inactivos de las CAM con respecto a la adhesión (propiedades bioquímicas); y las fuerzas externas como el flujo laminar o turbulento en las células del sistema circulatorio (propiedades mecánicas).



▲ Fig. 6-3. Modelo esquemático para la generación de adhesiones entre células. Las interacciones laterales entre las moléculas de adhesión celular (CAM) dentro de la membrana plasmática de una célula forman dímeros y oligómeros grandes. Las partes de las moléculas que participan en estas interacciones

cis varían entre las diferentes CAM. Subsecuentes interacciones trans entre dominios distales de las CAM sobre células adyacentes generan una fuerte adhesión entre las células similar a la del cierre de cremallera. (Adaptado de M. S. Steinberg y P. M. McNutt, 1999, Curr. Opin. Cell Biol. 11:554.)



### La matriz extracelular participa en la adhesión y en otras funciones

Algunos receptores de la superficie de las células, incluidas algunas integrinas, pueden ligar componentes de la matriz extracelular, adhiriendo indirectamente de esta forma a las células entre sí a través de su interacción con la matriz. Tres componentes abundantes de la matriz extracelular son los proteoglicanos, un tipo único de glucoproteína; el colágeno, una proteína que a menudo forma fibras; y las proteínas solubles multiadhesivas de la matriz (p. ej., la fibronectina). Los volúmenes relativos de las células con respecto a la matriz varían enormemente entre los diferentes tejidos y órganos. Cierta tejido conectivo, por ejemplo, es principalmente matriz, mientras que muchos órganos están compuestos de células densamente empaquetadas con relativamente poca matriz.

A pesar de que la matriz extracelular suele proporcionar sostén mecánico a los tejidos, también cumple otras diversas funciones. Diferentes combinaciones de componentes de la matriz extracelular la constituyen en el material ideal para propiedades específicas: fuerza en un tendón, diente o hueso; amortiguación en el cartílago y adhesión en la mayoría de los tejidos. Además, la composición de la matriz, que puede variar, según el sitio anatómico y el estado fisiológico de un tejido, le permite a la célula saber dónde está y qué debe hacer (indicios ambientales). Los cambios en los componentes de la matriz extracelular, los cuales son remodelados, degradados y resintetizados localmente en forma constante, pueden modular las interacciones de una célula con el entorno. La matriz también sirve como depósito para muchas moléculas de señalización extracelulares que controlan el crecimiento y la diferenciación celular. Además, la matriz provee un entramado sobre el cual las células pueden moverse, sobre todo en las etapas tempranas de la constitución de los tejidos. La morfogénesis, —el estadio más tardío del desarrollo embrionario en el que los tejidos, órganos y partes del cuerpo se forman por movimientos y reordenamientos celulares— depende críticamente de la adhesión célula-matriz como también de la adhesión entre las células.

### La diversidad de los tejidos animales depende de la evolución de moléculas de adhesión con diversas propiedades

La adhesión entre células y entre célula y matriz son responsables de la formación, composición, arquitectura y función de los tejidos animales. No es sorprendente que las moléculas de adhesión de los animales sean evolutivamente antiguas y sean algunas de las proteínas más conservadas entre los organismos multicelulares (metazoos). Las esponjas, los metazoos más primitivos, expresan ciertas CAM y moléculas multiadhesivas de la matriz extracelular cuyas estructuras son increíblemente similares a las correspondientes proteínas humanas. La evolución de organismos con tejidos y órganos complejos dependió de la evolución de diversas CAM, receptores de adhesión y moléculas de la matriz extracelular con nuevas propiedades y funciones, cuyos niveles de expresión difieren en los distintos tipos de células.

La diversidad de moléculas adhesivas se origina en gran parte en dos fenómenos que pueden generar numerosas proteínas estrechamente relacionadas, denominadas isoformas, que constituyen una familia de proteínas. En algunos casos, los diferentes miembros de una familia de proteínas son co-

dificados por múltiples genes originados en un antepasado común mediante duplicación de genes y evolución divergente (cap. 9). Los análisis de las secuencias de genes y de cDNA pueden proporcionar evidencia sobre la existencia de tales conjuntos de genes relacionados o familia de genes. En otros casos, un único gen produce un transcripto de RNA que puede sufrir un corte y empalme alternativo para producir múltiples mRNA, cada uno de los cuales codifica una isoforma distinta (cap. 4). De ese modo, el corte y el empalme alternativo incrementa el número de proteínas que pueden ser expresadas a partir de un gen. Estos dos fenómenos contribuyen a la diversidad de algunas familias de proteínas, como las cadherinas. Las isoformas particulares de una proteína adhesiva suelen expresarse en algún tipo de célula pero no en otras, lo que da cuenta de su distribución diferencial en varios tejidos.

## CONCEPTOS CLAVE DE LA SECCIÓN 6.1

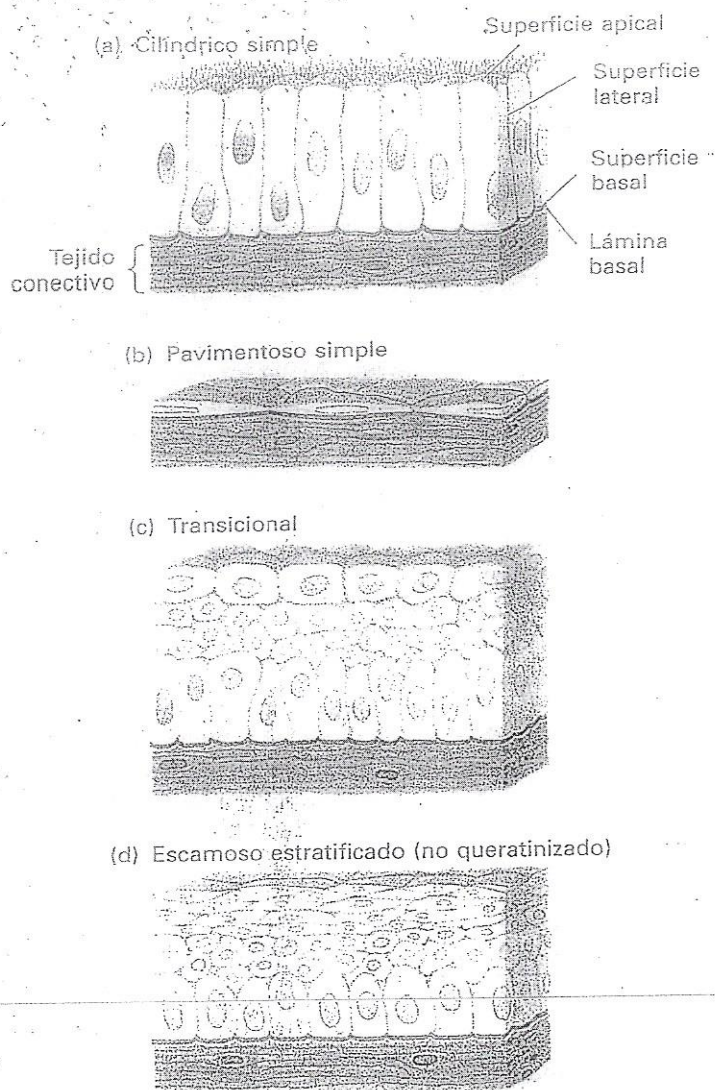
### Adhesión entre células y entre célula y matriz: una visión general

- Las moléculas de adhesión celular (CAM) median directamente la adhesión intercelular (homotípica y heterotípica) y los receptores de adhesión de la superficie celular median la adhesión entre célula y matriz (véase fig. 6-1). Estas interacciones unen las células en tejidos y facilitan la comunicación entre las células y su entorno.
- Los dominios citosólicos de las CAM y los receptores de adhesión se unen con proteínas adaptadoras multifuncionales que median la interacción con fibras citoesqueléticas y proteínas de señalización intracelular.
- Las principales familias de moléculas de adhesión a la superficie celular son las cadherinas, las selectinas, las C de la superfamilia de Ig y las integrinas (véase fig. 6-2).
- La adhesión fuerte entre células implica tanto la oligomerización cis (lateral o intracelular) de CAM como la interacción trans (intercelular) de las CAM similares (homófilas) o diferentes (heterófilas) (véase fig. 6-3).
- La matriz extracelular es una red compleja de proteínas y polisacáridos que contribuye a la estructura y a la función de un tejido.
- La evolución de las CAM, los receptores de adhesión y las moléculas de la matriz extracelular con estructuras y funciones especializadas permiten a las células ensamblarse para formar diversas clases de tejidos con diferentes funciones.

## 6.2 Tejidos epiteliales laminares: moléculas de unión y de adhesión

En general, las superficies externas e internas de los órganos están cubiertas por una capa similar a una lámina de tejido epitelial denominada epitelio. Se dice que las células forman el tejido epitelial están *polarizadas* porque sus membranas plasmáticas están organizadas como mínimo en regiones separadas. Típicamente, las distintas superficies de una célula epitelial polarizada se denominan superficie apical y superficie basal.





▲ Fig. 6-4. Tipos principales de epitelio. Las superficies apicales y basolaterales de las células epiteliales exhiben características distintivas. (a) El epitelio cilíndrico simple consta de células elongadas, incluidas las células secretoras de mucosa (en el revestimiento del estómago y el tracto cervical) y las células absorbentes (en el revestimiento del intestino delgado). (b) Epitelio escamoso simple, compuesto de varias capas de células delgadas, reviste los vasos sanguíneos (células endoteliales/endotelio) y muchas cavidades del cuerpo. (c) El epitelio transicional, compuesto de células delgadas, revisten ciertas cavidades sujetas a la expansión y contracción (p. ej., la vejiga urinaria). (d) El epitelio escamoso estratificado (no queratinizado) reviste superficies como la boca y la vagina; este recubrimiento resiste la abrasión y no suele participar en la absorción o secreción de materiales hacia el interior o el exterior de la cavidad. La lámina basal, una red fibrosa de colágeno y otros componentes de la matriz extracelular, sostiene todos los epitelios y los conecta al tejido conectivo subyacente.

(arriba), basal (base o abajo) y lateral (lado) (fig. 6-4). La superficie basal suele entrar en contacto con una matriz extracelular subyacente llamada lámina basal, cuya composición y función se explican en la sección 6.3. A menudo, las superficies basal y lateral son similares en composición y juntas se

denominan superficie basolateral. Las superficies basolaterales de la mayoría de los epitelios suelen estar del lado de la célula más cercano a los vasos sanguíneos. En los animales con sistemas circulatorios cerrados, la sangre circula a través de los vasos cuyo revestimiento interno está compuesto de células epiteliales aplanadas denominadas células endoteliales. El lado apical de las células endoteliales, que está en contacto con la sangre, se denomina superficie *luminal* y el lado basal opuesto, superficie *abulminal*.

El epitelio en diferentes ubicaciones del cuerpo tiene morfologías y funciones características (véase fig. 6-4). Los epitelios estratificados (multicapa) sirven como barreras y superficies protectoras (p. ej., la piel), mientras que el epitelio simple (de una única capa) a menudo mueve iones y moléculas pequeñas selectivamente desde un lado de la capa a la otra. Por ejemplo, el epitelio cilíndrico simple que reviste el estómago secreta ácido clorhídrico en la luz del estómago; un epitelio similar que reviste el intestino delgado transporta los productos de la digestión (p. ej., glucosa y aminoácidos) desde la luz del intestino a través de la superficie basolateral hasta el torrente sanguíneo (cap. 7). El epitelio cilíndrico simple que reviste el intestino delgado tiene numerosas proyecciones digitiformes (de 100 nm de diámetro) llamadas microvellosidades que se extienden desde la superficie luminal (apical) (véase fig. 5-45). La orientación erguida de una microvellosidad es mantenida por numerosas conexiones entre la membrana plasmática circundante y un haz central de microfilamentos de actina, que se extienden hacia el interior de la célula e interactúan con los filamentos intermedios de queratina (véase fig. 5-28). Las microvellosidades incrementan el área de la superficie apical y por ende el número de proteínas que puede contener, aumentando la capacidad absorbente del epitelio intestinal.

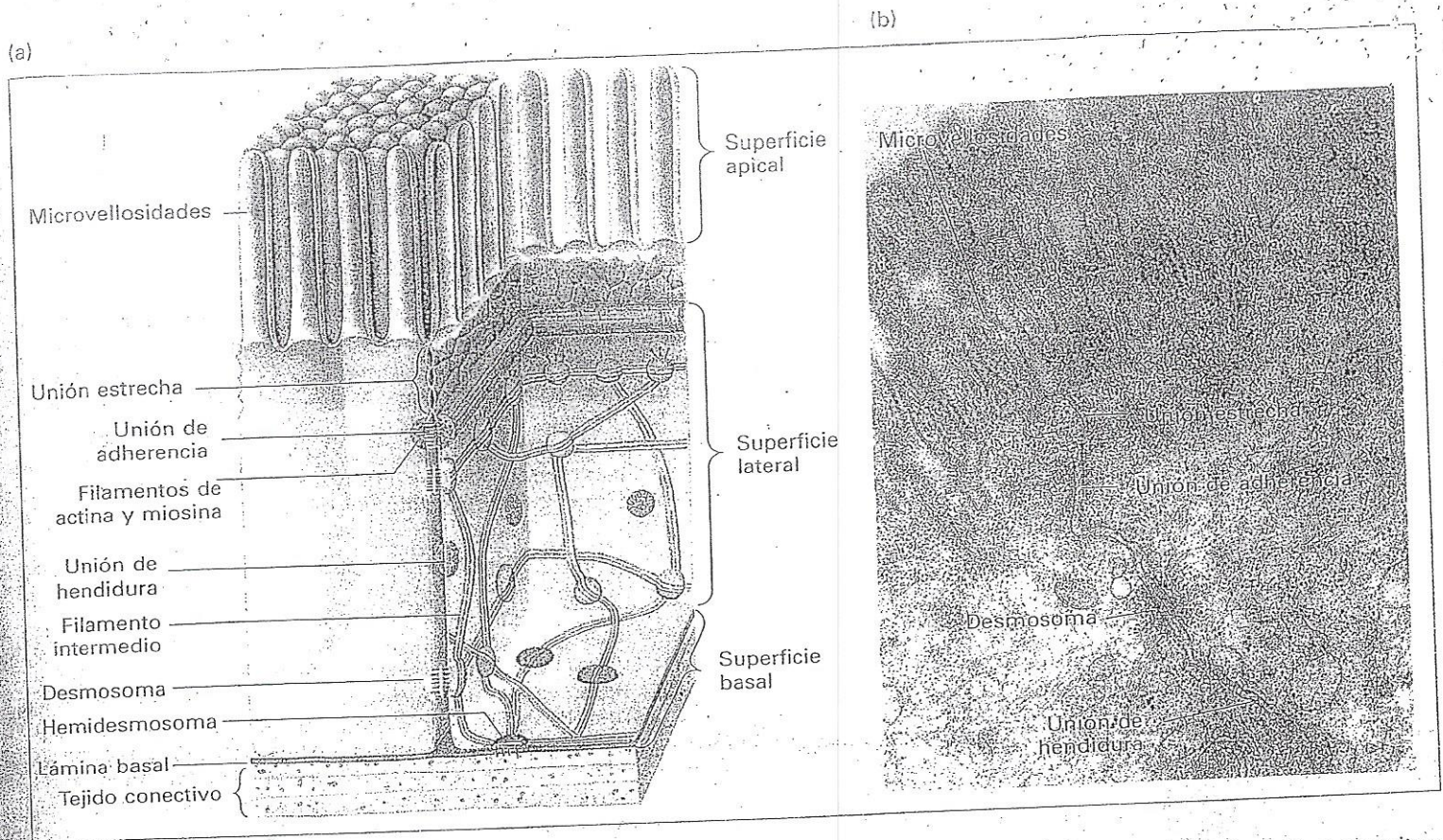
Aquí describimos las diversas uniones celulares y las CAM que desempeñan papeles clave en la constitución y el funcionamiento de las láminas epiteliales. En la sección 6.3, consideraremos los componentes de la matriz extracelular íntimamente asociados con el epitelio.

### Las uniones especializadas ayudan a definir la estructura y función de las células epiteliales

Todas las células epiteliales en una lámina están conectadas entre sí y con la matriz extracelular mediante uniones celulares especializadas formadas por acumulaciones densas de CAM. Aunque cientos de interacciones individuales mediadas por CAM son suficientes para hacer que las células se adhieran, las uniones cumplen papeles especiales al impartir fuerza y rigidez a un tejido, al transmitir información entre el espacio extracelular y el espacio intracelular, al controlar el pasaje de iones y moléculas a través de las capas celulares y al servir como conductos para el movimiento de iones y moléculas desde el citoplasma de una célula al de su vecino inmediato.

Tres clases principales de uniones de las células animales constituyen rasgos prominentes del epitelio intestinal (fig. 6-1; véase también fig. 6-1). Las uniones de anclaje y las uniones estrechas (también llamadas uniones oclusivas) desempeñan las tareas clave de mantener las células juntas para constituir los tejidos. Estas uniones se organizan en tres partes: las proteínas adhesivas en la membrana plasmática que conectan una célula a la otra (CAM) o a la matriz extracelular (receptores de adhesión); las proteínas adaptadoras, que conectan las CAM





**Fig. 6-5. Principales tipos de uniones celulares que conectan las células epiteliales que recubren el intestino delgado.** (a) Dibujo de un corte esquemático de células epiteliales intestinales. La superficie basal de las células descansa sobre una lámina basal, la superficie apical está empaquetada con microvellosidades digitiformes que se proyectan hacia la luz intestinal. Uniones estrechas, ubicadas inmediatamente por debajo de las microvellosidades, evitan la difusión de muchas sustancias entre la luz intestinal y la sangre a través del espacio

extracelular entre las células. Las uniones de hendidura permiten el movimiento de moléculas pequeñas y iones entre el citosol de células adyacentes. Los restantes tres tipos de uniones—uniones de adherencia, desmosomas puntuales y hemidesmosomas—son críticos para la adhesión entre célula-célula, como entre célula-matriz y para la señalización. (b) Microfotografía electrónica de una sección delgada de células epiteliales intestinales, que muestra las ubicaciones relativas de las distintas uniones. (Parte (b) C. Jacobson et al., 2001, *Journal Cell Biol.* 152:435-450.)

los receptores de adhesión a los filamentos citoesqueléticos y a las moléculas de señalización; y los propios filamentos citoesqueléticos. Las uniones también controlan el flujo de solutos entre las células y forman una lámina epitelial. Las uniones comunicantes o uniones de hendidura (*gap junctions*) permiten la difusión rápida de moléculas pequeñas solubles en agua entre el citoplasma de células adyacentes. Aunque están presentes en el epitelio, las uniones de hendidura también abundan en los tejidos no epiteliales y estructuralmente son muy diferentes de las uniones de anclaje y de las uniones estrechas; también guardan un parecido con las uniones entre las células vegetales. Por estas razones, trataremos sobre las uniones de hendidura al final de la sección 6.5.

De los tres tipos de uniones de anclaje presentes en las células epiteliales, dos participan en la adhesión entre células, mientras que la tercera participa en la adhesión entre la célula y la matriz. Las uniones adhesivas, que conectan las membranas laterales de células epiteliales adyacentes, se ubican casi siempre cerca de la superficie apical, inmediatamente por debajo de las uniones estrechas (véanse figs. 6-1 y 6-5). Un cinto circular de filamentos de actina y miosina que forman un complejo con las uniones adhesivas funciona como un cable de tensión que

puede reforzar internamente la célula y controlar así su forma. Las células epiteliales y algunos otros tipos celulares, como las del músculo liso, también están fuertemente unidas por los *desmosomas*, puntos de contacto similares a botones denominados a veces *desmosomas puntuales*. Los *hemidesmosomas*, hallados principalmente en la superficie basal de las células epiteliales, anclan un epitelio a componentes de la matriz extracelular subyacente, de manera similar a clavos que sostienen una alfombra. Haces de filamentos intermedios, que corren paralelos a la superficie celular o a través de la célula, en lugar de los filamentos de actina, interconectan los desmosomas puntuales y los hemidesmosomas, impartiendo forma y rigidez a la célula.

Los desmosomas y los hemidesmosomas también transmiten fuerzas de fricción desde una región de una capa celular hasta el epitelio en su totalidad y proporcionan fuerza y rigidez a toda la capa de células epiteliales. Estas uniones son muy importantes para mantener la integridad de la superficie epitelial. Por ejemplo, las mutaciones que interfieren en los anclajes de la piel mediante hemidesmosomas pueden producir ampollas en las que el epitelio se desprende de su matriz basal y el líquido extracelular se acumula en la superficie basolateral, con distensión cutánea en forma de globo.



Las partes de las subunidades  $\alpha$  y  $\beta$  de una molécula de integrina contribuyen al principal sitio extracelular de unión al ligando (véase fig. 6-2). La unión de ligandos a las integrinas también requiere la unión simultánea de cationes divalentes (iones cargados positivamente). Al igual que otras moléculas de adhesión de la superficie celular, la región citosólica de las integrinas interactúa con las proteínas adaptadoras que a su vez se unen al citoesqueleto y a moléculas de señalización intracelular. Aunque la mayoría de las integrinas están unidas al citoesqueleto de actina, el dominio citosólico de la cadena  $\beta 4$  en la integrina  $\alpha 6 \beta 4$  de los hemidesmosomas, que es mucho más largo que los de otras integrinas  $\beta$ , se une a proteínas adaptadoras especializadas (p. ej., plectina) que a su vez interactúan con los filamentos intermedios basados en queratina.

Además de sus funciones de adhesión, las integrinas pueden mediar la transferencia de información de afuera hacia adentro y de adentro hacia afuera (señalización). En la señalización de afuera hacia adentro, los enlaces de las integrinas con sus ligandos extracelulares pueden, a través de proteínas adaptadoras unidas a la región citosólica de las integrinas, influir en el citoesqueleto y las vías de señalización intracelular. A la inversa, en la señalización de adentro hacia afuera, las vías de señalización intracelular pueden alterar, desde el citoplasma, la estructura de las integrinas y en consecuencia sus capacidades de adherirse a sus ligandos extracelulares y mediar las interacciones intercelulares y entre célula y matriz. Las vías de señalización mediadas por integrinas influyen en procesos tan diversos como la supervivencia celular, la proliferación celular y la muerte celular programada (cap. 22). Muchas células expresan varias integrinas diferentes que se unen al mismo ligando. Mediante regulación selectiva de la actividad de cada tipo de integrinas, estas células pueden sincronizar muy bien sus interacciones entre ellas y entre célula y matriz y el proceso de señalización asociado.

En la sección 6.5 detallamos las diversas integrinas y la regulación de sus actividades.

## CONCEPTOS CLAVE DE LA SECCIÓN 6.2

**Tejidos epiteliales laminares: moléculas de unión y de adhesión**

- Las células polarizadas epiteliales tienen distintas superficies apical, basal y lateral. Las microvellosidades que se proyectan desde las superficies apical de muchas células epiteliales expanden considerablemente el área de su superficie.
- Tres clases principales de uniones celulares —uniones de anclaje, uniones estrechas y uniones de hendidura— ensamblan las células epiteliales para formar láminas y mediar la comunicación entre ellas (véanse figs. 6-1 y 6-5).
- Las uniones de adhesión y los desmosomas son uniones de anclaje que contienen cadherina y que unen las membranas de células adyacentes, confiriendo fuerza y rigidez a todo el tejido. Los hemidesmosomas son uniones que contienen integrina y que adhieren las células a los elementos de la matriz extracelular subyacente.
- Las cadherinas son moléculas de adhesión celular (CAM) responsables de las interacciones dependientes del  $\text{Ca}^{2+}$  en-

tre las células de un epitelio y de otros tejidos. Promueven la adhesión fuerte intercelular al mediar las interacciones laterales e intracelulares.

- Las proteínas adaptadoras que se unen al dominio citosólico de las cadherinas y otras CAM median la asociación de moléculas citoesqueléticas y de señalización con la membrana plasmática (véase fig. 6-9). La adhesión fuerte entre células depende de la conexión de las CAM interactuantes con el citoesqueleto.
- Las uniones estrechas bloquean la difusión de proteínas y algunos lípidos en el plano de la membrana plasmática, contribuyendo a la polaridad de las células epiteliales. También limitan y regulan el flujo extracelular (paracelular) de agua y solutos desde un lado al otro del epitelio (véase fig. 6-11).
- Las integrinas son una gran familia de proteínas heterodiméricas  $\alpha\beta$  de la superficie celular que median tanto las adhesiones entre células como las de célula y matriz, al igual que la señalización de adentro hacia afuera y de afuera hacia adentro en numerosos tejidos.

## 6.3 La matriz extracelular de las láminas epiteliales

En los animales, la matriz extracelular ayuda a organizar las células en tejidos y coordina las funciones celulares al activar las vías de señalización intracelular que controlan el crecimiento, la proliferación y la expresión génica celular. Muchas funciones de la matriz requieren receptores de adhesión transmembrana que se unen directamente a los componentes de la matriz extracelular y que también interactúan, a través de las proteínas adaptadoras, con el citoesqueleto. La clase principal de receptores de adhesión que median la adhesión entre célula y matriz son las integrinas, presentadas en la sección 6.2. Sin embargo, otros tipos de moléculas también funcionan como receptores importantes de adhesión en algunos tejidos no epiteliales.

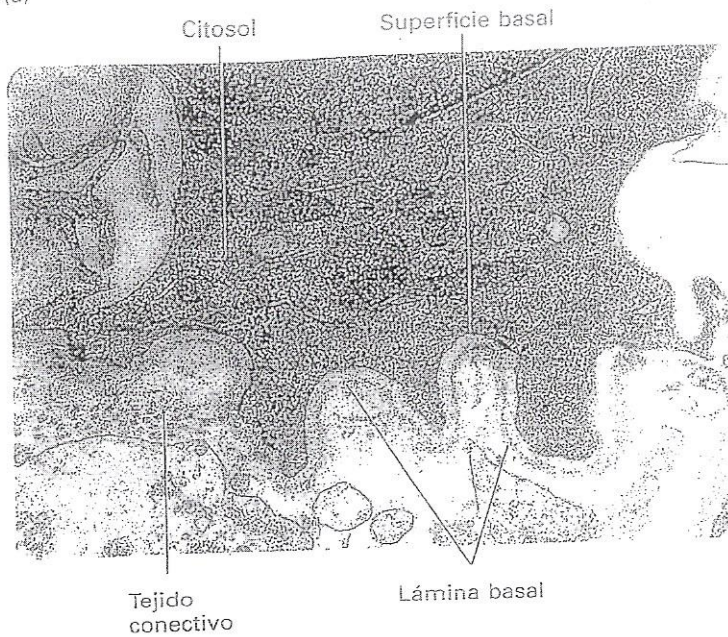
Tres tipos de moléculas abundan en la matriz extracelular de todos los tejidos.

- Los proteoglucanos altamente viscosos, un grupo de glucoproteínas que amortiguan el contacto entre las células y unen una gran variedad de moléculas extracelulares.
- Las fibras de colágeno, que proveen fuerza mecánica y elasticidad.
- Las proteínas multiadhesivas de la matriz solubles, que se fijan e interconectan los receptores de adhesión de la superficie celular y otros componentes de la matriz extracelular.

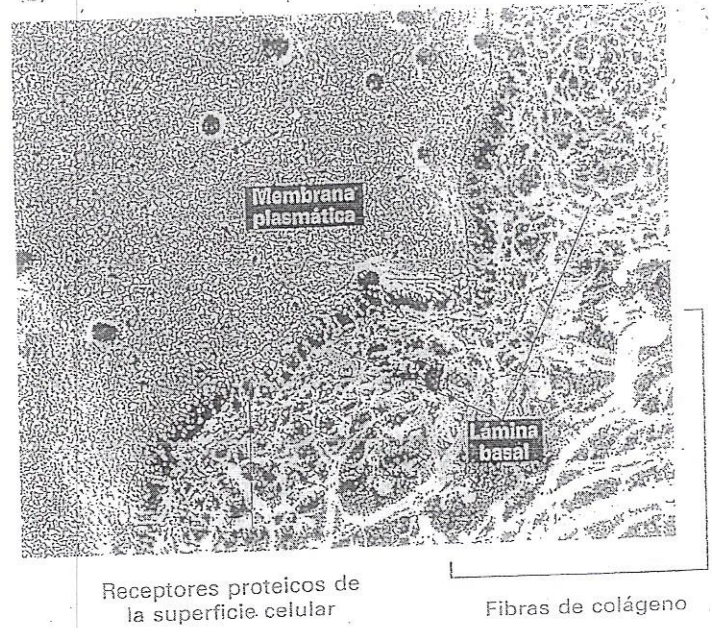
Comenzamos nuestra descripción de las estructuras y funciones de estos componentes principales de la matriz extracelular en esta sección, centrándonos en los componentes moleculares y en la organización de la lámina basal; la matriz extracelular especializada que ayuda a determinar la arquitectura general de un tejido epitelial. En la sección 6.4, extendemos nuestro abordaje a las moléculas específicas de la matriz extracelular que suelen estar presentes en los tejidos no epiteliales.



(a)



(b)



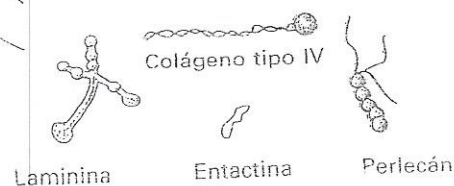
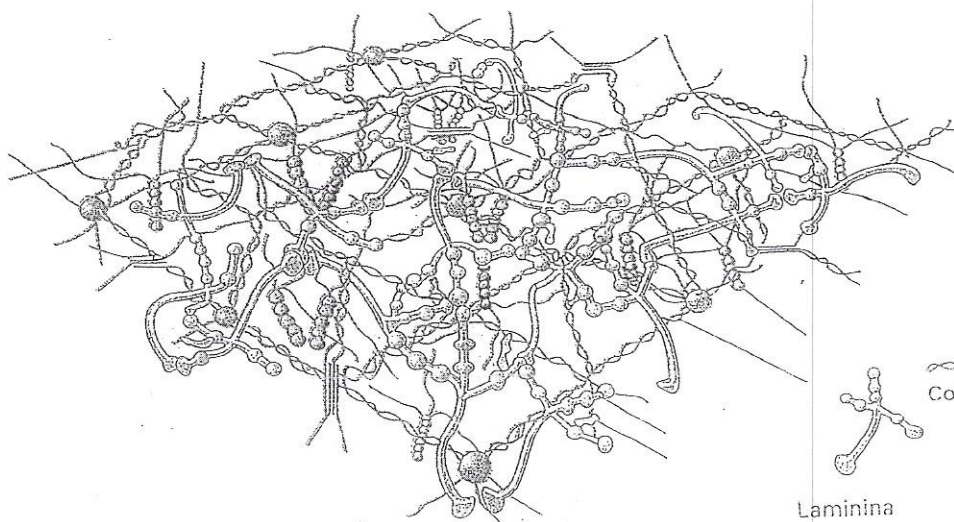
▲ **FIGURA EXPERIMENTAL 6-12** La lámina basal separa las células epiteliales y algunas otras células de tejido conectivo. (a) Microfotografía de transmisión de electrones de una sección delgada de células (arriba) y del tejido conectivo subyacente (abajo). Puede verse cómo la capa electrón-densa de la lámina basal sigue la ondulación de la superficie basal de las células. (b) Microfotografía electrónica de una preparación de grabado profundo por congelación rápida del músculo.

esquelético que muestra la relación de la membrana plasmática, la lámina basal y el tejido conectivo circundante. En esta preparación, la lámina basal se revela como un entramado de proteínas filamentosas que se asocian con la membrana plasmática y con las fibras de colágeno más gruesas del tejido conectivo. [Parte (a) cortesía de P. FitzGerald. Parte (b) de D. W. Fawcett, 1981, *The Cell*, 2da ed., Saunders/Photo Researchers; cortesía de John Heuser.]

### La lámina basal proporciona un soporte para las láminas epiteliales

En los animales, el epitelio y la mayoría de los grupos organizados de células están sostenidos o rodeados por la lámina basal, una malla laminar de componentes de la matriz extracelular generalmente de no más de 60-120 nm de espesor (fig. 6-12; véanse también figs. 6-1 y 6-4). La lámina basal

está estructurada de manera diferente en los distintos tejidos. En el epitelio cilíndrico y otros epitelios (p. ej., el revestimiento intestinal, la piel), es un soporte sobre el cual se apoya una sola superficie de la célula. En otros tejidos, como el muscular o el adiposo, la lámina basal rodea cada célula. La lámina basal cumple importantes papeles en la regeneración luego del daño de los tejidos y en el desarrollo embrionario. Por ejemplo, la lámina basal ayuda a los embriones de cuatro y



◀ **Fig. 6-13. Componentes principales de la lámina basal.** Modelo esquemático de la lámina basal que muestra la organización de los componentes principales de las proteínas. El colágeno tipo IV y la laminina forman redes bidimensionales, que están unidas mediante enlaces cruzados por moléculas de entactina y perlecan. (Adaptado de B. Alberts et al., 1994, *Molecular Biology of the Cell*, 3ra ed., Garland, p. 991.)



de ocho células a adherirse juntos en una esfera. En el desarrollo del sistema nervioso, las neuronas migran a lo largo de vías de matriz extracelular que contienen componentes de la lámina basal. Por ende, la lámina basal es importante no sólo para organizar las células en tejidos sino también para repararlos y para guiar las células en migración durante la formación de los tejidos.

La mayoría de los componentes de la matriz extracelular en la lámina basal son sintetizados por las células que reposan sobre ella. Cuatro componentes proteicos ubicuos se encuentran en la lámina basal (fig. 6-13):

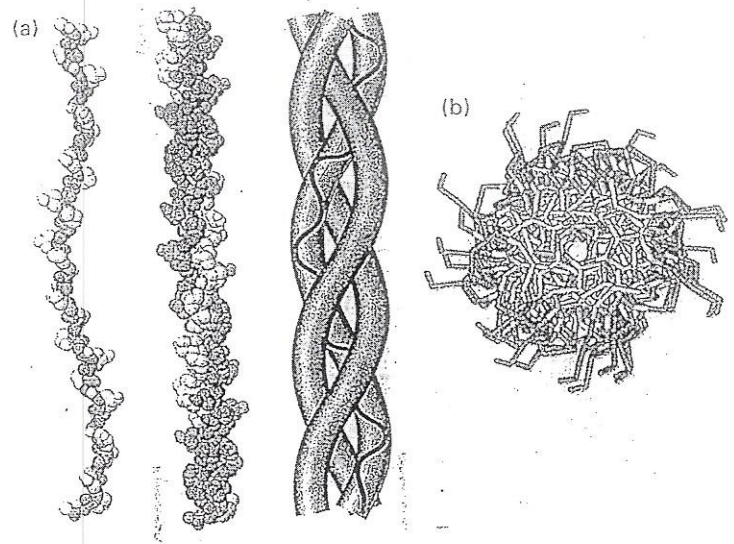
- El **colágeno tipo IV**, moléculas triméricas con dominios tipo bastón y globulares que forman un retículo bidimensional.
- Las **lamininas**, una familia de proteínas multiadhesivas que forman un retículo bidimensional con el colágeno tipo IV y que también se une a las integrinas.
- La **entactina** (también llamada nidógeno), una molécula tipo bastón que forma enlaces cruzados entre el colágeno tipo IV y la laminina y ayuda a incorporar otros componentes a la matriz extracelular.
- El **perlecano**, un gran proteoglicano multidominio que interconecta y se une a muchos componentes de la matriz extracelular y a moléculas de la superficie celular.

Como se representa en la figura 6-1, un lado de la lámina basal está conectado a las células por receptores de adhesión, incluida la integrina  $\alpha 6 \beta 4$  que se une a la laminina en la lámina basal. El otro lado de la lámina basal está anclado al tejido conectivo adyacente por una capa de fibras de colágeno incrustadas en una matriz rica en proteoglicanos. En el epitelio estratificado escamoso (p. ej., la piel), esta conexión está mediada por fibrillas de anclaje de colágeno tipo VII. Juntas, la lámina basal y esta capa que contiene colágeno (véase microfotografía de la pág. 197) forman la estructura denominada **membrana basal**.

### El colágeno tipo IV que forma láminas es el componente estructural principal de la lámina basal

El colágeno tipo IV, el componente principal de toda lámina basal, es uno de los más de 20 tipos de colágeno que participan en la formación de la matriz extracelular en diversos tejidos. Aunque difieren en ciertos rasgos estructurales y distribución tisular, todos los colágenos son proteínas triméricas constituidas a partir de tres polipéptidos denominados cadenas de colágeno  $\alpha$ . Las tres cadenas  $\alpha$  pueden ser idénticas (homotriméricas) o diferentes (heterotriméricas). Una molécula trimérica de colágeno contiene uno o más segmentos de tres hebras, cada uno con una estructura helicoidal triple (fig. 6-14a). Cada hebra aportada por una de las cadenas  $\alpha$  está formando una hélice con giro hacia la izquierda y tres de tales hebras de tres cadenas  $\alpha$  se enrollan entre sí para formar una hélice triple con giro hacia la derecha.

La hélice triple de colágeno puede formarse debido a una abundancia poco común de tres aminoácidos; glicina, prolina y una forma modificada de la prolina llamada hidroxiprolina (véase fig. 3-12), que constituyen el motivo repetitivo Gly-X-Y característico, donde X e Y puede ser cualquier

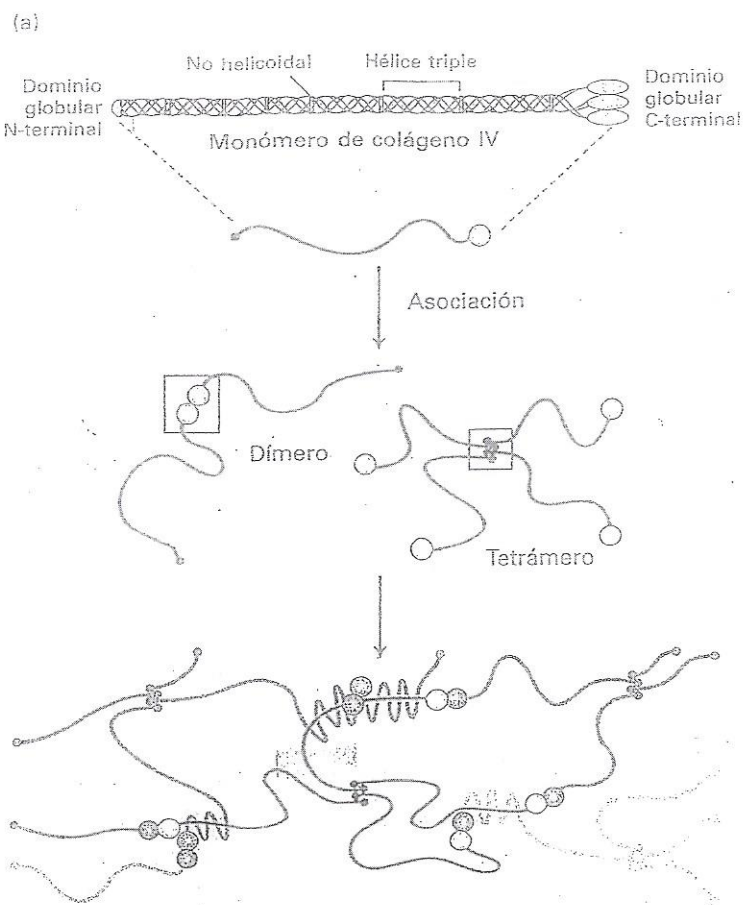


**Fig. 6-14. Triple hélice de colágeno.** (a) (Izquierda) Vista lateral de la estructura cristalina de un fragmento polipeptídico cuya secuencia está basada en grupos repetitivos de tres aminoácidos, Gly-X-Y, característico de las cadenas de  $\alpha$  colágeno. (Centro) Cada cadena se enrolla formando una hélice orientada hacia la izquierda, y tres cadenas se enrollan entre sí para formar una hélice triple orientada hacia la derecha. El modelo esquemático (derecha) ilustra claramente la naturaleza helicoidal triple de la estructura. (b) Vista vertical del eje de la hélice triple. Las cadenas laterales de protones de los residuos de glicina (naranja) apuntan hacia el interior del espacio extremadamente estrecho entre las cadenas polipeptídicas en el centro de la hélice triple. En las mutaciones del colágeno en las cuales otro aminoácido reemplaza la glicina, el protón de la glicina es reemplazado por grupos mayores que desorganizan el empaquetamiento de las cadenas y desestabilizan la estructura helicoidal triple. (Adaptado de: R. Z. Krámer et al., 2001, J. Mol. Biol. 311(1):131.)

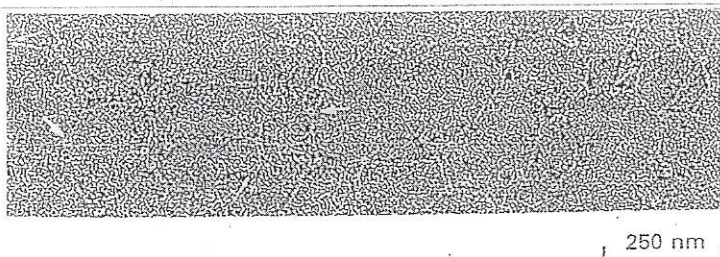
aminoácido, pero a menudo son la prolina y la hidroxiprolina y con menor frecuencia la lisina y la hidroxilisina. La glicina es esencial debido a que su cadena lateral pequeña, un átomo de hidrógeno, es el único que puede caber en el abigarrado centro de la hélice de triple hebra (fig. 6-14b). Los enlaces de hidrógeno ayudan a mantener las tres cadenas juntas. Aunque los rígidos enlaces peptidil-prolina y peptidil-hidroxiprolina no son compatibles con la formación de una hélice  $\alpha$  clásica de hebra simple, estabilizan la hélice distintiva de colágeno de hebra triple. El grupo hidroxilo de la hidroxiprolina ayuda a mantener su anillo en una conformación que estabiliza la hélice de hebra triple.

Las propiedades características de cada tipo de colágeno se deben principalmente a diferencias en 1) el número y la longitud de los segmentos helicoidales triples de colágeno; 2) los segmentos que flanquean o interrumpen los segmentos de hélice triple y que se pliegan para formar otros tipos de estructuras tridimensionales y 3) la modificación covalente de las cadenas  $\alpha$  (p. ej., hidroxilación, glucosilación, oxidación o el establecimiento de enlaces cruzados). Por ejemplo, las cadenas en el colágeno tipo IV, que es exclusivo de la lámina basal, se designan cadenas IV $\alpha$ . Los mamíferos presentan cadenas IV $\alpha$  homólogas, las cuales se ensamblan para formar





(b) Retículo tipo IV



▲ Fig. 6-15. Estructura y ensamblaje del colágeno tipo IV.

(a) Representación esquemática del colágeno tipo IV. Esta molécula de 400 nm de largo tiene un dominio globular pequeño no colagenoso en el extremo N-terminal y un gran dominio globular en el C-terminal. La hélice triple está interrumpida por segmentos no helicoidales que introducen angulaciones flexibles en la molécula. Las interacciones laterales entre los segmentos triple-helicoidales, al igual que las interacciones cabeza-cabeza y cola-cola entre los dominios globulares, forman dímeros, tetrameros, y complejos de mayor orden, produciendo una red similar a una lámina. (b) Microfotografía electrónica del retículo de colágeno tipo IV formada in vitro. La apariencia de encaje resulta de la flexibilidad de la molécula, de las uniones de lado con lado entre los segmentos triple-helicoidales (flechas delgadas) y de las interacciones entre los dominios globulares C-terminal (flechas gruesas). [Parte (a) adaptada de A. Bouteau 2000, J. Biol. Chem. 275:30716. Parte (b) cortesía de P. Yurchenco; véase P. Yurchenco y G. C. Ruben, 1987, J. Cell Biol. 105:2559.]

una serie de colágenos tipo IV con distintas propiedades. Sin embargo, todos los subtipos de colágeno tipo IV forman una hélice triple de 400 nm de largo interrumpida alrededor de 24 veces por segmentos no helicoidales y flanqueada por dominios globulares grandes en el C-terminal de las cadenas y por dominios globulares más pequeños en el N-terminal. Las regiones no helicoidales dan flexibilidad a la molécula. A través de asociaciones laterales e interacciones que involucran los dominios globulares N-terminal y C-terminal, las moléculas de colágeno tipo IV se ensamblan para constituir una red fibrosa bidimensional irregular ramificada que forma el entramado sobre el cual se construye la lámina basal (fig. 6-15).



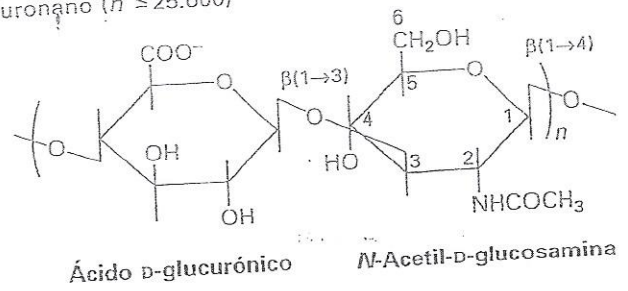
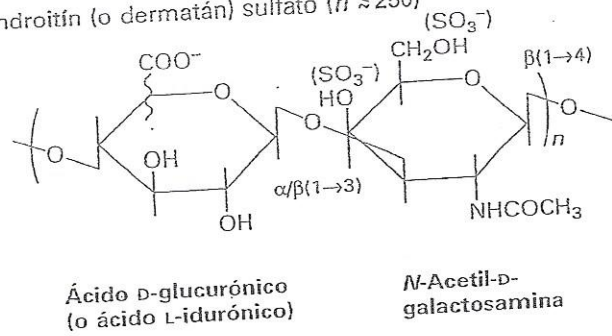
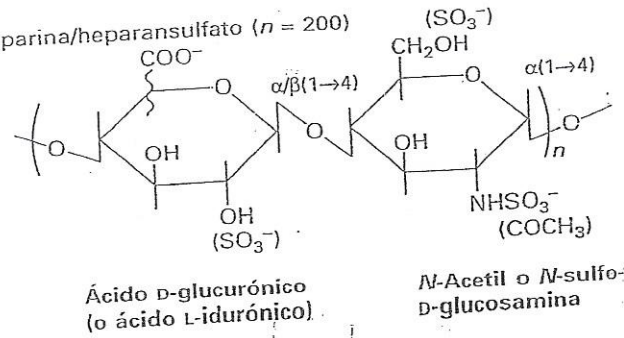
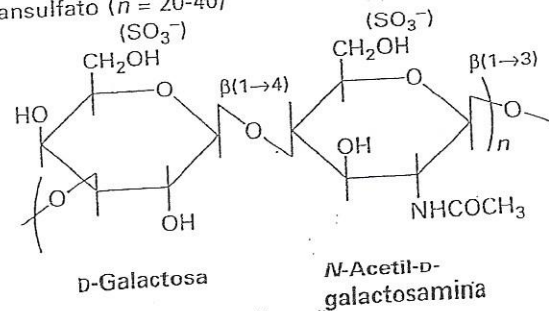
En el riñón, una lámina basal doble, la membrana basal glomerular, separa el epitelio que reviste el espacio urinario del endotelio que reviste los capilares circundantes llenos de sangre. Los defectos en esta estructura, que es la responsable de la ultrafiltración de la sangre y de la formación urinaria inicial, pueden conducir a fallas renales. Por ejemplo, las mutaciones que alteran el dominio C-terminal globular de ciertas cadenas IV $\alpha$  se asocian con insuficiencia renal progresiva, al igual que con la pérdida de audición sensorineural y anomalías oculares, un trastorno conocido como *síndrome de Alport*. En el *síndrome de Goodpasture*, una enfermedad autoinmune bastante rara, en la cual el organismo se ataca a sí mismo, o se "autoataca", los anticuerpos se unen a las cadenas  $\alpha 3$  del colágeno tipo IV halladas en la membrana basal glomerular y en los pulmones. Esta unión dispara una respuesta inmune que provoca daño celular, que se traduce en insuficiencia renal progresiva y hemorragia pulmonar. ■

**La laminina, una proteína multiadhesiva de la matriz, ayuda a establecer enlaces cruzados entre los componentes de la lámina basal**

Las proteínas multiadhesivas de la matriz son moléculas largas y flexibles que contienen múltiples dominios responsables de la unión a diversos tipos de colágeno, otras proteínas de la matriz, polisacáridos, receptores de adhesión de la superficie celular y moléculas señalizadoras extracelulares (p. ej., factores de crecimiento y hormonas). Estas proteínas son importantes para organizar los otros componentes de la matriz extracelular y para regular la adhesión entre célula y matriz, la migración celular y la forma celular en los tejidos epitelial y no epitelial.

La laminina, la principal proteína multiadhesiva de la matriz de la lámina basal, es una proteína heterotrimérica con forma de cruz con un peso molecular total de 820.000 (fig. 6-16). Se identificaron muchas isoformas de laminina que contienen cadenas polipeptídicas levemente diferentes. Los dominios LG globulares en el C-terminal de la subunidad  $\alpha$  de la laminina median la unión dependiente del  $\text{Ca}^{2+}$  a carbohidratos específicos sobre ciertas moléculas de la superficie celular, como el sindecano y el dextróglicano. Los dominios LG se encuentran en una amplia variedad de proteínas y pueden mediar la unión a esteroides y proteínas al igual que a carbohidratos. Por ejemplo, los dominios LG en la cadena  $\alpha$  de la laminina pueden mediar la unión a ciertas integrinas, incluida la integrina  $\alpha 6 \beta 4$  sobre células epiteliales.

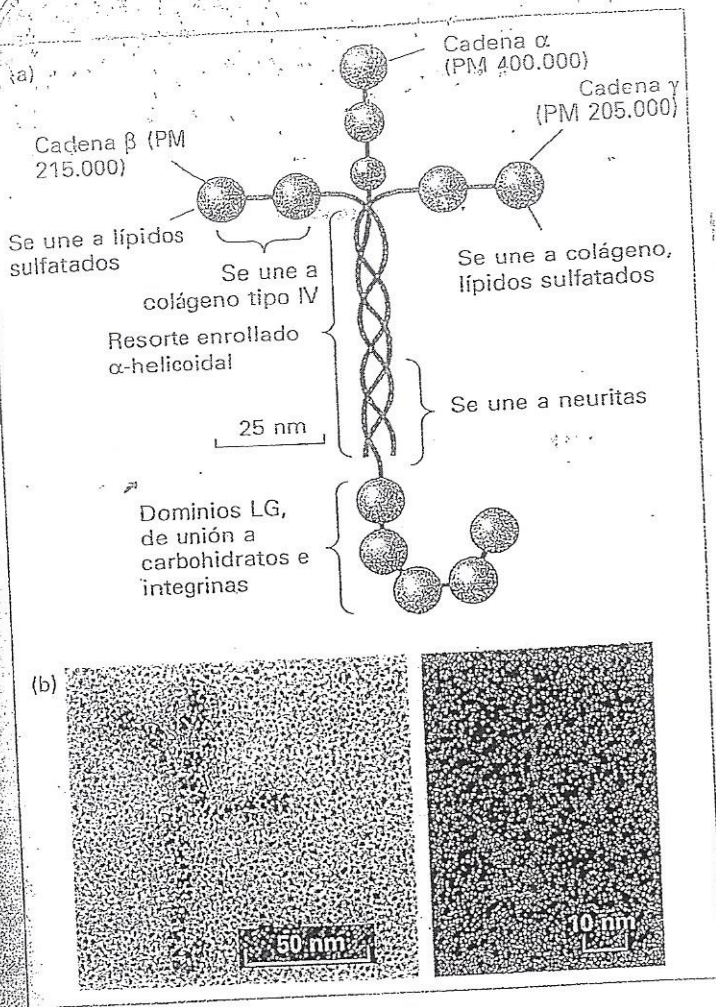


(a) Hialuronano ( $n \leq 25.000$ )

(b) Condroitín (o dermatán) sulfato ( $n \approx 250$ )

(c) Heparina/heparansulfato ( $n = 200$ )

(d) Queratansulfato ( $n = 20-40$ )


**Fig. 6-17. Disacáridos repetitivos de glucosaminoglucano (GAG), los componentes polisacáridos de los proteoglucanos.** Cada una de las cuatro clases de GAG está formada por polimerización de las unidades de monómeros repetidos de un disacárido en particular y de subsecuentes modificaciones, incluidas la adición de grupos sulfato e inversiones (epimerización) del grupo carboxilo sobre el carbono 5 del ácido D-glucurónico para producir ácido L-idurónico. La heparina se genera por hipersulfatación del heparansulfato, mientras que el hialuronano no está sulfatado. Se muestra el número ( $n$ ) de disacáridos que se suele hallar en cada cadena de glucosaminoglucano. Las líneas representan enlaces covalentes orientados ya sea hacia arriba (ácido D-glucurónico) o hacia abajo (ácido L-idurónico) del anillo.

Los proteoglucanos secretados y los de la superficie celular son expresados por muchos tipos de célula

Los proteoglucanos son un subgrupo de glucoproteínas que contienen cadenas de polisacáridos unidas en forma covalente llamadas glucosaminoglucanos (GAG), que son largos polímeros lineales de disacáridos específicos repetidos. Usualmente, un azúcar es o un ácido urónico (ácido D-glucurónico o ácido L-idurónico) o D-galactosa; el otro azúcar es la N-acetilglucosamina o N-acetilgalactosamina (fig. 6-17). Uno o ambos azúcares contienen al menos un grupo aniónico (carboxilato o sulfato). Por ende, cada cadena de GAG contiene muchas cargas negativas. Los GAG se clasifican en muchos tipos.



**Fig. 6-16. La laminina, una proteína multiadhesiva de la matriz que se encuentra en toda lámina basal.** (a) Modelo esquemático que muestra la forma general, ubicación de los dominios globulares y la región de resorte enrollado en la que las tres cadenas de la laminina están unidas en forma covalente a través de varios enlaces disulfuro. Diferentes regiones de laminina unida a receptores de la superficie celular y a varios componentes de la matriz. (b) Microfotografía electrónica de una molécula de laminina intacta, que muestra su apariencia de cruz característica (izquierda) y los dominios de unión a carbohidratos LG cerca del C-terminal (derecha). [Parte (a) adaptada de G. R. Martin y R. Timpl, 1987, Ann. Rev. Cell Biol. 3:57 y K. Yamada, 1991, J. Biol. Chem. 266:12809. Parte (b) de R. Timpl et al., 2000, Matrix Biol. 19:309; fotografía de la derecha cortesía de Jürgen Engel.]

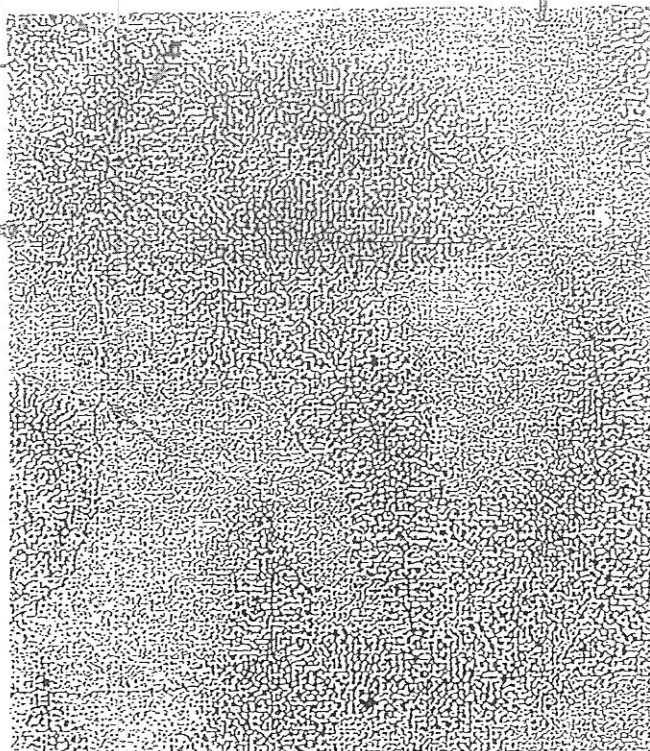






## 4 Material Para el FINAL

### MECANISMOS 2016 GENÉTICOS MOLECULARES BÁSICOS



Microfotografía electrónica del DNA (flecha verde) que es transcrito a RNA (flecha roja). (O. L. Miller, Jr. y Barbara R. Beatty, Oak Ridge National Laboratory.)

En el capítulo 3 se describió la extraordinaria versatilidad de las proteínas como motores e interruptores moleculares, catalizadores y componentes de estructuras celulares. En este capítulo se consideran los ácidos nucleicos. Estas macromoléculas 1) contienen la información para determinar la secuencia de aminoácidos y por lo tanto la estructura y función de todas las proteínas de una célula, 2) son parte de las estructuras celulares que seleccionan y alinean aminoácidos en el orden correcto a medida que se sintetiza una cadena polipeptídica, y 3) catalizan numerosas reacciones químicas fundamentales, incluida la formación de enlaces peptídicos entre aminoácidos durante la síntesis de proteínas.

El ácido desoxirribonucleico (DNA) contiene toda la información necesaria para construir las células y los tejidos de un organismo. La replicación exacta de esta información en cualquier especie asegura su continuidad genética de una generación a otra y es crítica para el desarrollo normal de un individuo. La información acumulada en el DNA está organizada en unidades hereditarias, hoy conocidas como genes, que controlan rasgos identificables de un organismo. En el proceso de transcripción, la información almacenada en el DNA es copiada al ácido ribonucleico (RNA), que lleva a cabo tres funciones distintas en la síntesis proteica.

El RNA mensajero (mRNA) porta las instrucciones del DNA que especifican el orden correcto de los aminoácidos durante la síntesis de proteínas. El ensamblaje paso a paso, notablemente preciso, de los aminoácidos para formar las proteínas tiene lugar mediante la traducción del mRNA. En este proceso, la información en el mRNA es interpretada por un segundo tipo de RNA denominado RNA de transferencia (tRNA) con la ayuda de un tercer tipo de RNA, el RNA ribosómico (rRNA) y sus proteínas asociadas. A medida que los aminoácidos apropiados son ubicados en se-

cuencia por los tRNA, se unen mediante enlaces peptídicos para formar proteínas.

El descubrimiento de la estructura del DNA en 1953 y posteriores dilucidaciones de cómo el DNA dirige la síntesis de RNA, el cual luego dirige el ensamblaje de las proteínas –el también llamado *dogma central*– fueron logros monumentales que marcaron los primeros días de la biología molecular. Sin embargo, la representación simplificada del dogma central como DNA → RNA → proteína no refleja el papel de las proteínas en la síntesis de los ácidos nucleicos. Aún más, como se analizará en capítulos posteriores, las proteínas son en gran parte responsables de la *regulación* de la expresión génica, el proceso global en el que la información codificada en el DNA es decodificada en las proteínas que caracterizan los diversos tipos de células.

#### CONTENIDO

- 4.1 Estructura de los ácidos nucleicos
- 4.2 Transcripción de genes codificadores de proteínas y formación de mRNA funcional
- 4.3 Control de la expresión génica en los procariontes
- 4.4 Las tres funciones del RNA en la traducción
- 4.5 Pasos de la síntesis de proteínas sobre los ribosomas
- 4.6 Replicación del DNA
- 4.7 Virus: parásitos del sistema genético celular







tan largas como varios cientos de millones de nucleótidos. Estas grandes unidades de DNA, en asociación con las proteínas, se pueden teñir con colorantes y visualizar en el microscopio óptico como cromosomas, denominados así debido a su aptitud de colorearse.

**Una hebra de ácidos nucleicos es un polímero lineal con direccionalidad de un extremo a otro**

El DNA y el RNA constan, cada uno, de sólo cuatro nucleótidos distintos. Recuerde del capítulo 2, que todos los nucleótidos tienen una base orgánica unida a un azúcar de cinco carbonos que posee un grupo fosfato unido al carbono 5. En el RNA, el azúcar es ribosa; en el DNA, desoxirribosa (véase fig. 2-14). Los nucleótidos que se utilizan en la síntesis de DNA y RNA contienen cinco bases diferentes. Las bases *adenina* (A) y *guanina* (G) son purinas, que contienen un

par de anillos fusionados; las bases *citosa* (C), *timina* (T) y *uracilo* (U) son pirimidinas, que contienen un único anillo (véase fig. 2-15). Tanto el DNA como el RNA contienen tres de estas bases: A, G y C; sin embargo, T sólo se encuentra en el DNA y U sólo en el RNA. (Nótese que la abreviatura de una letra para estas bases también suele utilizarse para designar todos los nucleótidos en los polímeros de los ácidos nucleicos.)

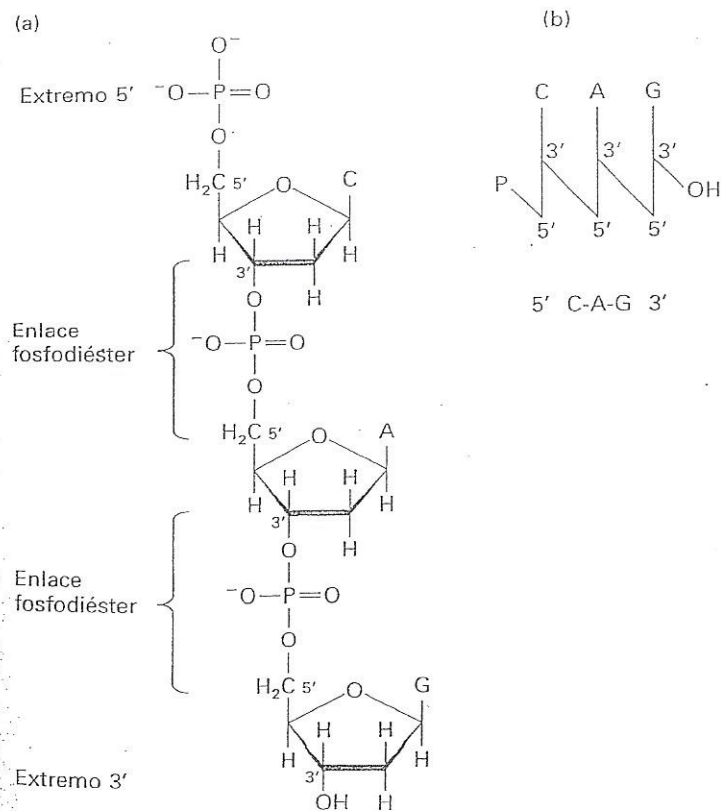
Una sola hebra de ácido nucleico tiene un *esqueleto* compuesto por unidades repetidas de pentosa-fosfato a partir de la cual se extienden como grupos laterales las bases purina y pirimidina. Como un polipéptido, una hebra de ácido nucleico tiene una orientación química, de extremo a extremo: el *extremo 5'* tiene un grupo hidroxilo o fosfato en el carbono 5' de su azúcar terminal; el *extremo 3'* generalmente contiene un grupo hidroxilo en el carbono 3' de su azúcar terminal (fig. 4-2). Esta dirección específica o polaridad, sumada al hecho de que la síntesis procede del 5' al 3', ha dado origen a la convención de leer y escribir las secuencias de polinucleótidos en la dirección 5'→3' (de izquierda a derecha); por ejemplo, la secuencia AUG se supone o (5')AUG(3'). Como veremos, la direccionalidad 5'→3' de una hebra de ácido nucleico es una propiedad importante de la molécula. La unión química entre nucleótidos adyacentes denominada *enlace fosfodiéster*, en realidad de dos enlaces fosfoéster, uno en el lado 5' de uno en el lado 3'.

La secuencia lineal de nucleótidos unidos por fosfodiéster constituye la estructura primaria de los ácidos nucleicos. Al igual que los polipéptidos, los polinucleótidos pueden enroscarse y plegarse para formar conformaciones tridimensionales estabilizadas por enlaces no covalentes. Aunque las estructuras primarias del DNA y el RNA suelen ser similares, sus conformaciones tridimensionales son bastante diferentes. Estas diferencias estructurales son críticas para las distintas funciones de los dos tipos de ácidos nucleicos.

**El DNA nativo es una doble hélice de hebras complementarias y antiparalelas**

La era moderna de la biología molecular comienza en 1953, cuando James D. Watson y Francis H. C. Crick propusieron que el DNA tiene una estructura de doble hélice. La propuesta, basada en el análisis de patrones de difracción de rayos-X asociados con una construcción cuidadosa de modelos, probó ser correcta y permitió las condiciones para nuestra comprensión actual de la forma de funcionar del DNA como material genético.

El DNA consta de dos hebras de polinucleótidos asociadas que se entrelazan entre sí para formar una doble hélice. Los dos esqueletos de azúcar-fosfato se ubican en la parte exterior de la doble hélice y las bases se proyectan hacia el interior. Las bases adyacentes de cada hebra se apilan una sobre otra en planos paralelos (fig. 4-3a). La orientación de las dos hebras es *antiparalela*; es decir sus direcciones 5'→3' son opuestas. Las hebras se mantienen en un registro exacto debido a la formación de pares de bases entre las dos hebras: A está apareada con T a través de dos enlaces de hidrógeno y G está apareada con C a través de tres enlaces de hidrógeno (fig. 4-3b). Esta complementariedad de pares de bases es una consecuencia del tamaño, forma y composición química de las bases. La presencia de miles de tales enlaces de hidrógeno en una molécula de DNA contribuye en gran medida a

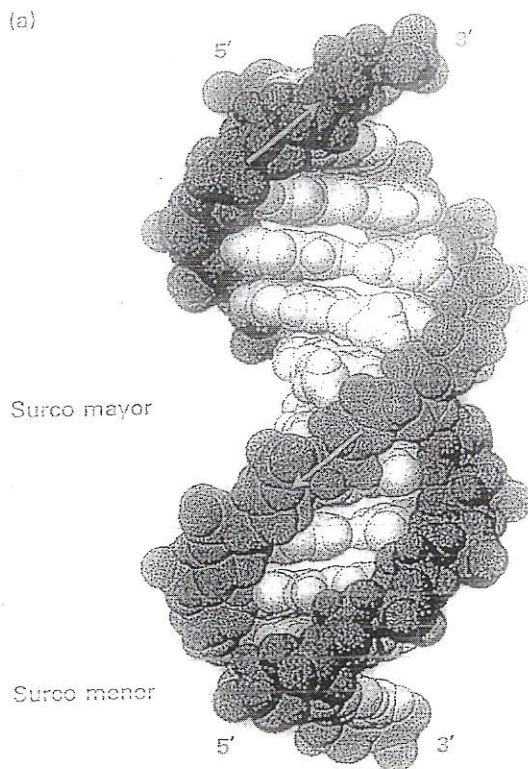


**Fig. 4-2. Representaciones alternativas de una hebra de ácidos nucleicos que ilustran su direccionalidad química.**

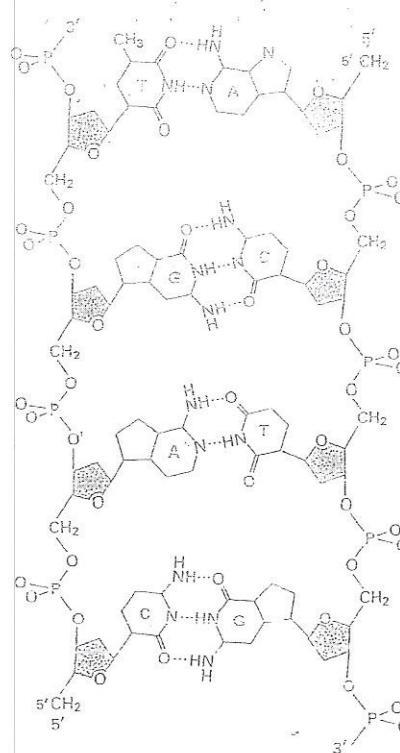
Aquí se muestra una única hebra de DNA que contiene sólo tres bases: citosina (C), adenina (A) y guanina (G). (a) La estructura química muestra un grupo hidroxilo en el extremo 3' y un grupo fosfato en el extremo 5'. Nótese también que dos enlaces fosfoéster unen nucleótidos adyacentes; esta unión de dos enlaces suele ser referida como *enlace fosfodiéster*. (b) En el diagrama de "barras" (arriba), los azúcares están indicados como líneas verticales y los enlaces fosfodiéster como líneas diagonales; las bases se indican por sus abreviaturas de una letra. En la representación más simple (abajo), sólo se señalan las bases. Por convención, una secuencia de polinucleótidos se escribe siempre en la dirección 5'→3' (de izquierda a derecha) a menos que esté indicado de otra manera.



(a)



(b)



La doble hélice de DNA. (a) Modelo espacial de forma más común de DNA en las células. Las bases (claras) se proyectan hacia el interior de los esqueletos de azúcar-fosfato (azul y rojo) de cada hebra, pero sus extremos son accesibles a través de los surcos mayor y menor. Las flechas indican la dirección 5'→3' de cada hebra. Los enlaces de hidrógeno entre las bases están en el centro de la estructura. Los

surcos mayor y menor están alineados por potenciales donante y aceptores de enlaces de hidrógeno (resaltados en amarillo). (b) Estructura química de la doble hélice de DNA. Este esquema extendido muestra los dos esqueletos de azúcar-fosfato que se unen entre los pares de bases de Watson y Crick, A-T y G-C. [Parte (a) de R. Wing et al., 1980, *Nature* 287:755; parte (b) de R. E. Dickerson, 1983, *Sci. Am.* 249:94.]

la estabilidad de la doble hélice. Las interacciones hidrófobas y de van der Waals entre los pares de bases adyacentes apiladas también estabilizan la estructura de doble hélice.

En el DNA natural, A siempre se une mediante enlaces de hidrógeno con T y G con C, formando pares de bases A-T y G-C como se muestra en la figura 4-3b. Estas asociaciones entre una purina más grande y una pirimidina más pequeña son a menudo denominadas *pares de bases de Watson y Crick*. Dos hebras de polinucleótidos o sus regiones, en las cuales todos los nucleótidos forman estos pares de base, se denominan complementarias. Sin embargo, en teoría y en el DNA sintético, pueden formarse otros pares de bases. Por ejemplo, una guanina (una purina) puede formar un enlace de hidrógeno con una timina (una pirimidina), causando sólo una torsión menor en la hélice. El espacio disponible en la hélice también permitiría el apareamiento entre las dos pirimidinas citosina y timina. Si bien los pares de bases no estándares G-T y C-T no suelen encontrarse en el DNA, los pares de bases G-U son bastante comunes en las regiones de doble hélice que se forman en la hebra simple de RNA.

La mayoría del DNA en las células es una hélice *con giro hacia la derecha*. El patrón de difracción por rayos X del DNA indica que las bases apiladas están separadas por un espacio regular de 0,36 nm a lo largo del eje de la hélice. La

hélice da un giro completo cada 3,6 nm; por lo tanto, hay alrededor de 10,5 pares por giro. Esto se denomina la *forma B* del DNA, la forma normal presente en la mayoría del DNA celular. En la parte exterior en la forma B del DNA de forma B, los espacios entre las hebras entrelazadas forman dos hendiduras helicoidales de distinto ancho, descritas como hendidura *mayor* y hendidura *menor* (véase fig. 4-3a). En consecuencia, los átomos en los bordes de cada base dentro de estas hendiduras son accesibles desde afuera de la hélice; forman dos tipos de superficies de unión. Las proteínas unidas al DNA pueden "leer" la secuencia de bases en el DNA bicatenario contactando los átomos en cualquiera de las hendiduras mayor o menor.

Además de la forma B principal, se describieron tres estructuras adicionales de DNA. Dos de estas se comparan con el DNA B en la figura 4-4. Con muy baja humedad, la estructura cristalográfica del DNA B cambia a la *forma A*; hélices RNA-DNA y RNA-RNA existen en esta forma en células e in vitro. Las moléculas cortas de DNA compuestas de nucleótidos alternados de purina y pirimidina (especialmente G y C) adoptan una configuración alternativa con giro hacia la izquierda en lugar de la hélice normal con giro hacia la derecha. Esta estructura se denomina *DNA Z* porque las bases parecen zigzaguar cuando se visualizan de



Algunas evidencias sugieren que el DNA Z puede presentarse en las células, aunque su función se desconoce. Por último, una estructura de DNA con triple hebra se forma cuando se mezclan los polímeros sintéticos de poli(A) y poli-

desoxi(U) en el tubo de ensayo. Además, extensiones homopoliméricas de DNA compuestas de residuos C y T en una hebra y residuos A y G en la otra pueden formar una estructura de triple hebra al unir tramos coincidentes de poli (C+T) sintético. Es probable que esas estructuras no se produzcan naturalmente en las células, pero pueden ser útiles como agentes terapéuticos.

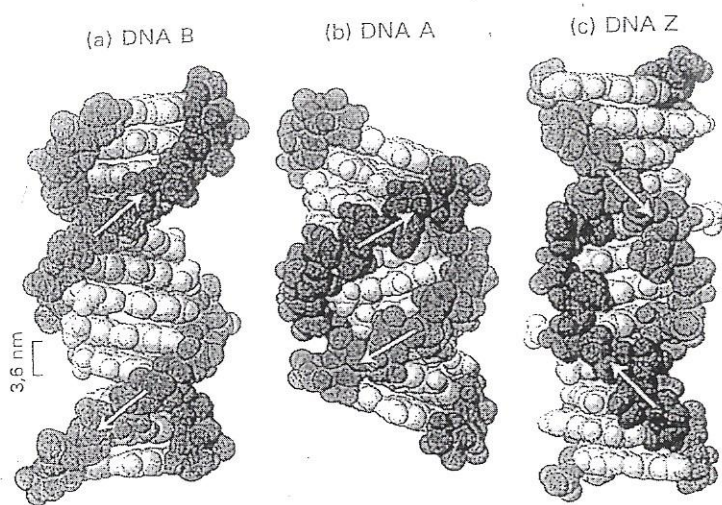
Sin duda, las modificaciones más importantes en la estructura de la forma B estándar de DNA son consecuencia de la unión de proteínas a secuencias específicas de DNA. Aunque los múltiples enlaces hidrófobos y de hidrógeno entre las bases provee estabilidad al DNA, la doble hélice es flexible sobre su eje longitudinal. A diferencia de la hélice  $\alpha$  en las proteínas (véase fig. 3-3), no hay enlaces de hidrógeno paralelos al eje de la hélice de DNA. Esta propiedad le permite al DNA que se doblarse cuando forma complejos con una proteína de unión al DNA (fig. 4-5). La torsión es crítica para lograr el empaquetamiento denso del DNA en la cromatina, el complejo proteínas-DNA, como se presenta el DNA nuclear en las células eucariontes (cap. 10).

**Las hebras del DNA pueden separarse de manera reversible**

Durante la replicación y transcripción del DNA, las hebras de la doble hélice deben separarse de manera tal para permitir que los bordes internos de las bases puedan formar pares con las bases de los nucleótidos a ser polimerizados en nuevas cadenas de polinucleótidos. En secciones posteriores, describimos los mecanismos celulares que separan y luego reasocian a las hebras de DNA durante la replicación y la transcripción. Aquí veremos los factores que influyen en la separación y reasociación in vitro de las hebras de DNA.

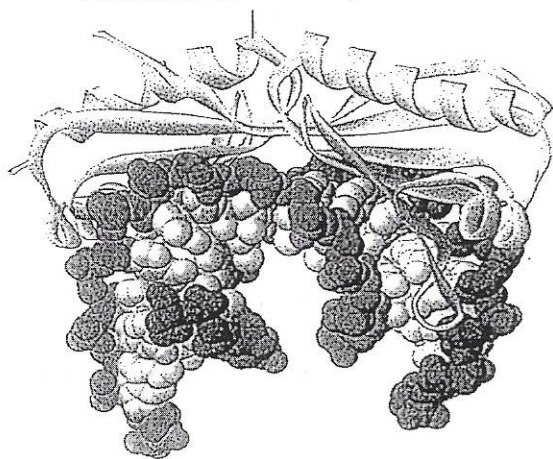
El proceso de desenrollar y separar las hebras de DNA, denominado *desnaturalización*, o "fusión", se puede inducir experimentalmente al incrementar la temperatura de una solución de DNA. A medida que la energía térmica se incrementa, el aumento resultante en el movimiento molecular rompe finalmente los enlaces de hidrógeno y otras fuerzas que estabilizan la doble hélice; las hebras luego se separan, alejadas por las repulsiones electrostáticas del esqueleto de desoxirribosa-fosfato cargada negativamente de cada hebra. Cerca de la temperatura de desnaturalización, un incremento pequeño en la temperatura causa una pérdida rápida y casi simultánea de las múltiples interacciones débiles que mantienen las hebras juntas a lo largo de toda la longitud de las moléculas de DNA, llevando a un cambio abrupto en la absorción de luz ultravioleta (UV) (fig. 4-6a).

La *temperatura de fusión*  $T_m$  a la cual las hebras de DNA se separan depende de varios factores. Las moléculas que contienen una gran proporción de pares G-C requieren temperaturas más altas para su desnaturalización porque los tres enlaces de hidrógeno en los pares de G-C hacen a estos pares de bases más estables que los pares A-T, que tienen sólo dos enlaces de hidrógeno. De hecho, es posible estimar el porcentaje de los pares de bases G-C en una muestra de DNA a partir de su  $T_m$  (fig. 4-6b). La concentración de iones también influye en la  $T_m$  porque los grupos fosfato cargados negativamente en las dos hebras están protegidos por iones cargados positivamente. Cuando la concentración iónica es baja, esta protección disminuye, incrementándose así las fuerzas repulsivas entre las hebras y reduciendo la  $T_m$ . Los agentes que desestabilizan los en-



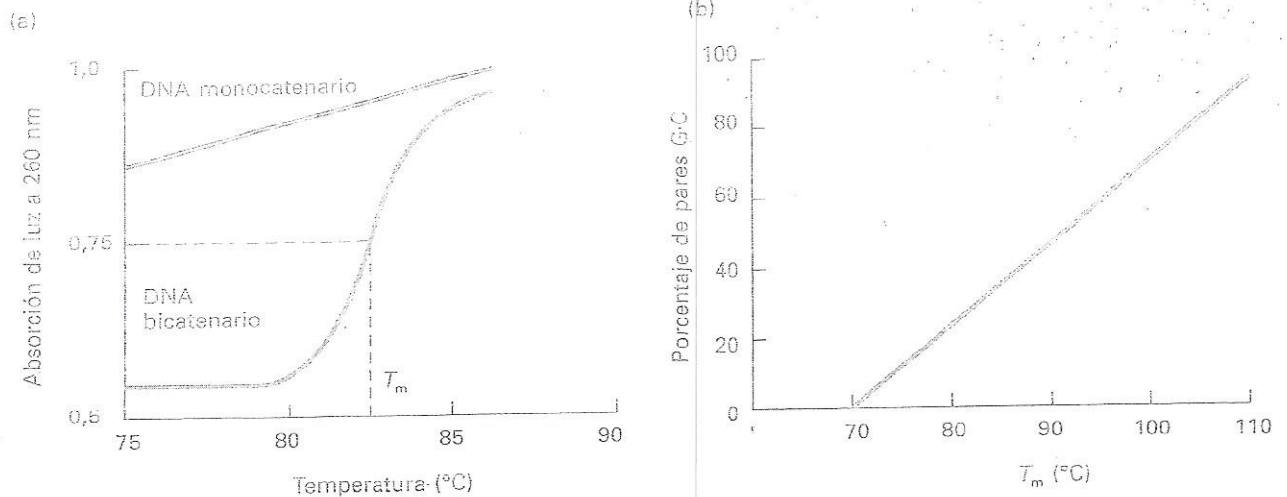
**Fig. 4-4. Modelos de diversas estructuras de DNA conocidas.** Los esqueletos de azúcar-fosfato de las dos hebras, que están en el exterior en todas las estructuras, se muestran en rojo y azul; las bases (sombreadas más suavemente) están orientadas hacia adentro. (a) La forma B del DNA tiene  $\approx 10.5$  pares de bases por giro helicoidal. Los pares de bases adyacentes están separados por 0,36 nm. (b) La forma A de DNA, más compacta, tiene 11 pares de bases por giro y presenta una gran inclinación de los pares de bases con respecto al eje de la hélice. (c) El DNA Z es una doble hélice con giro hacia la izquierda.

Proteína de unión a la caja TATA



**Fig. 4-5. El DNA se dobla como resultado de la unión de proteínas.** El dominio conservado terminal C de la proteína de unión a la caja TATA (TBP) se une al surco menor de secuencias específicas de DNA ricas en A y T, desenroscando y doblando abruptamente la doble hélice. La transcripción de la mayoría de los genes eucariontes requiere la participación de TBP. (Adaptada de D.B. Nikolov y S. K. Burley, 1997, *Proc. Nat'l. Acad. Sci. USA* 94:15.)





▲ FIGURA EXPERIMENTAL 4-6 La temperatura a la cual el DNA se desnaturaliza se incrementa con la proporción de pares G-C. (a) Se puede monitorizar la separación del DNA doble hebra mediante la absorción de luz ultravioleta a 260 nm. A medida que las regiones del DNA bicatenario se desaparean, la absorción de luz por esas regiones se incrementa casi al doble. La temperatura a la cual la mitad de

las bases en una muestra de DNA bicatenario se ha desnaturalizado se denomina  $T_m$  (temperatura de fusión). La absorción de luz por el DNA monocatenario cambia mucho menos a medida que aumenta la temperatura. (b) La  $T_m$  es una función del contenido de G-C del DNA; mientras más alto es el porcentaje de C + G, mayor es la  $T_m$ .

laces de hidrógeno, como el formaldehído o la urea, también disminuyen la  $T_m$ . Por último, los extremos de pH desnaturalizan el DNA a baja temperatura. A pH bajo (ácido), las bases se protonan y así, cargadas positivamente, se repelen. A pH alto (alcalino), las bases pierden protones y se cargan negativamente, repeliéndose otra vez por las cargas similares.

Las moléculas de DNA monocatenario, o hebra simple, resultante de la desnaturalización, forman ordenamientos al azar sin una estructura organizada. Disminuyendo la temperatura, aumentando la concentración de iones o neutralizando el pH, se logra que las dos hebras complementarias se reasocien en una doble hélice perfecta. La magnitud de tal *renaturalización* depende del tiempo, de la concentración de DNA y de la concentración iónica. Dos hebras de DNA no relacionadas en secuencia permanecerán como ordenamientos al azar y no se renaturalizarán; más aún, no inhibirán el hecho de que dos hebras complementarias se encuentren y se renaturalicen. La desnaturalización y la renaturalización de DNA son la base de la hibridación de los ácidos nucleicos, una técnica poderosa utilizada para estudiar la relación de dos muestras de DNA y para detectar y aislar las moléculas específicas en una mezcla que contiene numerosas secuencias diferentes de DNA (véase fig. 9-16).

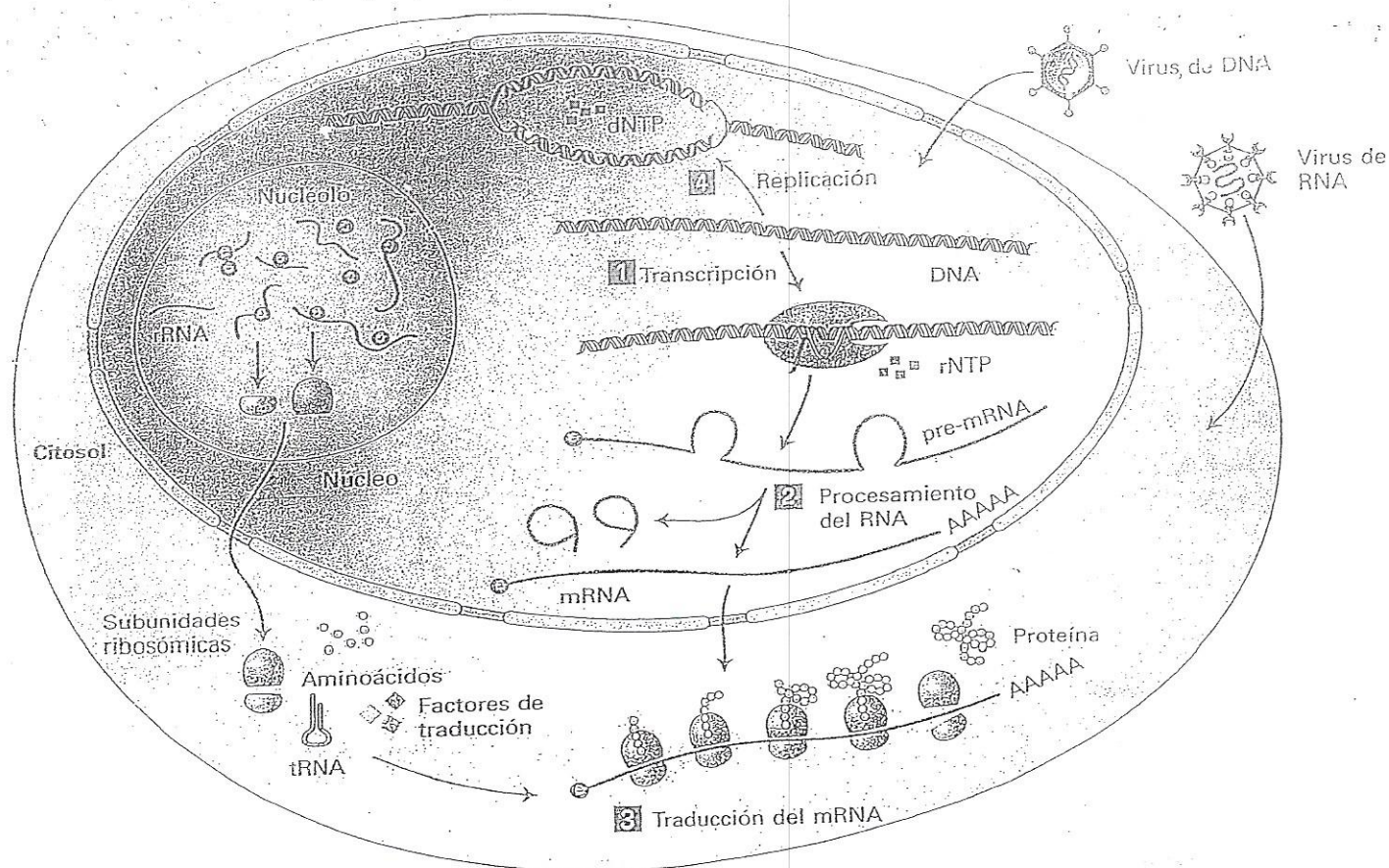
#### Muchas moléculas de DNA son circulares

Muchos de los DNA genómicos procariontes y muchos DNA virales son moléculas circulares. Las moléculas circulares de DNA también se hallan en las mitocondrias, que están presentes en casi todas las células eucariontes, y en los cloroplastos que se encuentran en las plantas y en algunos eucariontes unicelulares.

Cada una de las dos hebras en una molécula circular de DNA forma una estructura cerrada sin extremos libres. Los desenrollamientos localizados de una molécula circular de DNA, que aparecen durante la replicación, inducen tensiones de torsión en la porción restante de la molécula debido a que los extremos de las hebras no pueden rotar libremente. Como resultado, la molécula de DNA se enrolla sobre sí misma, como una banda de goma enrollada y forma *superenrollamientos* (fig. 4-7b). En otras palabras, cuando parte de la hélice de DNA está subenrollada, el resto de la molécula se superenrolla. Sin embargo, las células eucariontes y bacterianas contienen *topoisomerasa I*, que puede aliviar cualquier tensión de torsión que se desarrolle en las moléculas de DNA durante la replicación u otros procesos. Esta enzima se une al DNA en sitios al azar y rompe un enlace fosfodiéster en una hebra. Tal rotura de una hebra en el DNA se denomina *muesca*. El extremo roto luego se enrolla alrededor de la hebra sin cortes y provoca la pérdida de superenrollamientos (fig. 4-7a). Por último, la misma enzima une (liga) los dos extremos de la hebra rota. Otro tipo de enzima, la *topoisomerasa II*, realiza cortes en ambas hebras de un DNA bicatenario, o hebra doble, y luego vuelve a ligarlas. Como resultado, la topoisomerasa II puede aliviar las tensiones de torsión y unir dos moléculas circulares de DNA como los eslabones de una cadena.

Aunque el DNA nuclear eucarionte es lineal, largos bucles de DNA son fijados en su lugar dentro de los cromosomas (cap. 10). Así, las tensiones de torsión y la formación consiguiente de superenrollamientos también pueden suscitarse durante la replicación del DNA nuclear. Al igual que en las células bacterianas, la abundante topoisomerasa I en el núcleo eucarionte alivia cualquier tensión de torsión en el DNA nuclear que se puede desarrollar en ausencia de esta enzima.





▲ Fig. 4.1. Vista general de cuatro procesos genéticos básicos. En este capítulo cubrimos los tres procesos que conducen a la producción de proteínas (1–3) y el proceso para replicar el DNA (4). Debido a que los virus utilizan estructuras de la célula huésped, han sido modelos importantes para estudiar estos procesos. Durante la transcripción de un gen que codifica una proteína mediante la RNA polimerasa (1), el código de cuatro bases del DNA que especifica la secuencia de aminoácidos de una proteína se copia en un precursor del RNA mensajero (pre-mRNA) mediante la polimerización de monómeros de ribonucleósido trifosfato (rNTP). La eliminación de secuencias extrañas y otras modificaciones al pre-mRNA (2), conocidas como *procesamiento del RNA*, producen un mRNA funcional, que es transportado al citoplasma. Durante la traducción (3), el

código de cuatro bases del mRNA es decodificado al “lenguaje” de 20 aminoácidos de las proteínas. Los ribosomas, las estructuras macromoleculares que traducen el código del mRNA, están compuestas de dos subunidades ensambladas en el nucleolo a partir de RNA ribosómicos (rRNA) y múltiples proteínas (*izquierda*). Después de ser transportadas al citoplasma, las subunidades ribosómicas se asocian con un mRNA y llevan a cabo la síntesis proteica con la ayuda de los RNA de transferencia (tRNA) y diversos factores de traducción. Durante la replicación del DNA (4), que ocurre sólo en células preparadas para dividirse, los monómeros de desoxirribonucleósidos trifosfato (dNTP) son polimerizados para producir dos copias idénticas de cada molécula cromosómica de DNA. Cada célula hija recibe una de las copias.

En este capítulo, revisaremos primero las estructuras básicas y las propiedades del DNA y de RNA. En las próximas secciones se analizarán los procesos básicos que se resumen en la figura 4-1: la transcripción del DNA en precursores de RNA, el procesamiento de estos precursores para hacer moléculas funcionales de RNA, la traducción de los mRNA en proteínas, y la replicación del DNA. A lo largo del camino compararemos las estructuras genéticas en procariontes y eucariontes y describimos cómo las bacterias controlan la transcripción, estableciendo la base para los mecanismos más complejos del control de la transcripción en los eucariontes que serán tratados en el capítulo 11. Luego de esbozar los papeles individuales del mRNA, el tRNA y el rRNA en la síntesis de proteínas, presentaremos una descripción detallada de los componentes y los pasos bioquímicos de la traducción. También se consi-

derarán los problemas moleculares involucrados en la replicación del DNA y la compleja maquinaria celular para asegurar el copiado exacto del material genético. La sección final del capítulo presenta la información básica acerca de los virus, que son modelos importantes de organismos para estudiar la síntesis macromolecular y otros procesos celulares.

## 4.1 Estructura de los ácidos nucleicos

El DNA y el RNA son químicamente muy similares. La estructura primaria de ambos son polímeros lineales compuestos de monómeros llamados nucleótidos. El RNA celular posee una longitud que va desde menos de cien hasta varios miles de nucleótidos. Las moléculas de DNA celular pueden ser

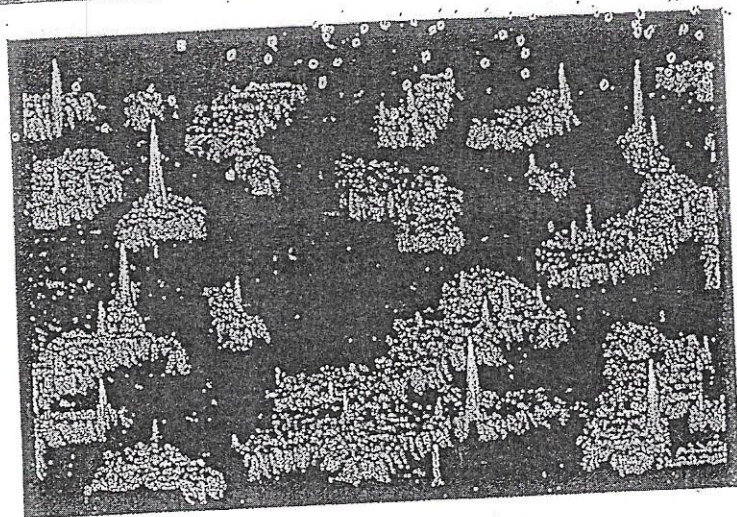






# 5

## BIOMEMBRANAS Y ARQUITECTURA CELULAR



El microscopio de fuerza atómica revela "rafts" lipídicos (bolsas lipídicas) de esfingomielina (naranja) que se proyectan por encima de un fondo de dioleoilfosfatidilcolina (negro) en una bicapa lipídica sustentada por mica. La fosfatasa alcalina placentaria (picos amarillos), una proteína anclada por glucosilfosfatidilinositol, muestra su asociación casi exclusiva con los rafts. [De D. E. Saslowsky et al., 2002, *J Biol. Chem.* 277:26966-26970.]

Los procariontes, que representan las células más simples y más pequeñas (alrededor de 1-2  $\mu\text{m}$  de longitud) están rodeados por una membrana plasmática, pero no contienen subcompartimientos internos limitados por membranas (véase fig. 1-2a). Aunque el DNA se concentra en el centro de estos organismos unicelulares, se cree que la mayoría de las enzimas y los metabolitos se difunden con libertad dentro del único compartimiento acuoso interno. Ciertas reacciones metabólicas, incluidas la síntesis de proteínas y la glucólisis anaerobia tienen lugar allí; otras, como la replicación del DNA y la producción de ATP, ocurren en la membrana plasmática.

Sin embargo, en las células más grandes de los eucariontes la velocidad de las reacciones químicas estaría limitada por la difusión de moléculas pequeñas si la célula no estuviera dividida en subcompartimientos más pequeños denominados orgánulos. Cada orgánulo está rodeado por una o más biomembranas, y cada tipo de orgánulo contiene un conjunto único de proteínas, algunas inmersas en su membrana, otras en su espacio acuoso interior, o luz. Estas proteínas le permiten a cada orgánulo llevar a cabo sus funciones celulares características. El citoplasma es la parte de la célula por afuera del orgánulo más grande, el núcleo. El citosol, la parte acuosa del citoplasma por afuera de todos los orgánulos, también contiene sus propias proteínas distintivas.

Todas las biomembranas forman estructuras cerradas que separan la luz en el interior del exterior y se basan en una estructura de bicapa similar. Controlan el movimiento de moléculas entre el interior y el exterior de una célula y hacia adentro y afuera de los orgánulos de las células eucariontes. De acuerdo con la importancia de las membranas internas para el funcionamiento de la célula, el área total de estas membranas es alrededor de diez veces mayor que el de la membrana plasmática (fig. 5-1).

Aunque la arquitectura básica de todas las células eucariontes está construida a partir de membranas, orgánulos y citosol, cada tipo de célula exhibe un diseño distintivo definido por la forma de la célula y por la localización de sus orgánulos. La base estructural del diseño único de cada tipo de célula reside en el citoesqueleto, una red densa de tres clases de filamentos proteicos que impregnan el citosol y dan soporte mecánico a las membranas celulares. Las proteínas citoesqueléticas se encuentran entre las proteínas más abundantes de una célula, y la enorme superficie de su citoesqueleto (véase fig. 5-1) constituye un armazón al cual se fijan grupos particulares de proteínas y membranas.

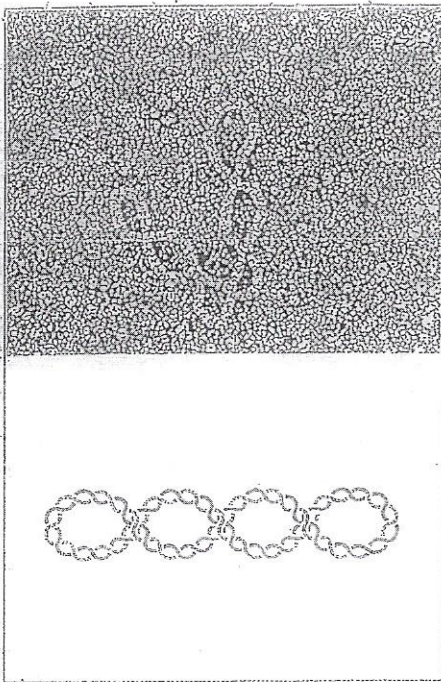
Comenzamos nuestro examen de la arquitectura de la célula considerando la estructura básica de las biomembranas. Los componentes lipídicos de las membranas no sólo afectan su forma y su función, sino que también desempeñan un papel importante en el anclaje de las proteínas a la membrana, en la modificación de las actividades de las proteínas de la

### CONTENIDO

- 5.1 Biomembranas: composición lipídica y organización estructural
- 5.2 Biomembranas: componentes proteicos y funciones básicas
- 5.3 Orgánulos de la célula eucarionte
- 5.4 El citoesqueleto: componentes y funciones estructurales
- 5.5 Purificación de las células y de sus partes
- 5.6 Visualización de la arquitectura celular



(a) Superenrollado



(b) Círculo relajado

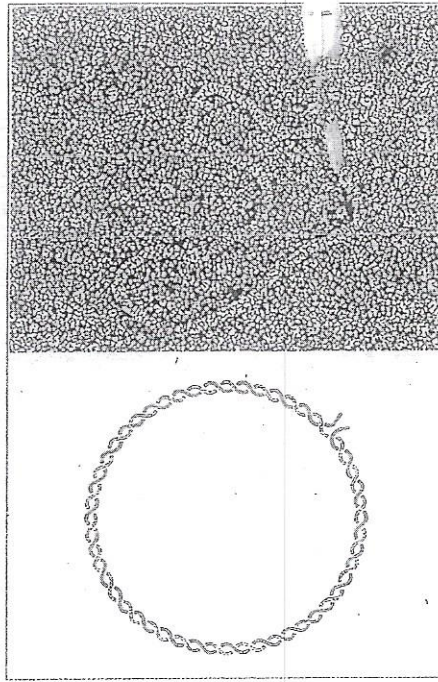


FIGURA EXPERIMENTAL 4-7. Los superenrollamientos de DNA se pueden eliminar mediante la escisión de una hebra. (a) Microfotografía electrónica del DNA viral de SV40. Cuando el DNA circular del virus SV40 es aislado y separado de la proteína asociada, el dúplex se refuerza y asume la configuración superenrollada. (b) Si a un DNA superenrollado se le realiza una muesca (es decir, se corta una hebra), las hebras pueden volver a enrollarse, llevando a la pérdida del superenrollamiento. La topoisomerasa I cataliza esta reacción; también vuelve a sellar los extremos rotos. Todos los superenrollamientos en el DNA de SV40 pueden ser eliminados por la acción secuencial de esta enzima, produciendo la conformación de círculo laxo. Para mayor claridad se han simplificado las formas de las moléculas en la parte inferior.

### Los diferentes tipos de RNA exhiben diversas conformaciones relacionadas con sus funciones

Como ya se vio, la estructura primaria de RNA es similar a la del DNA con dos excepciones: el componente azúcar del RNA, la ribosa, tiene un grupo hidroxilo en la posición 2' (véase fig. 2-14b) y la timina en el DNA es reemplazada por uracilo en el RNA. El grupo hidroxilo en el C<sub>2</sub> de la ribosa hace que el RNA tenga mayor labilidad química que el DNA y provee un grupo químicamente reactivo que participa en la catálisis mediada por RNA. Como resultado de esta labilidad, el RNA se escinde para formar mononucleótidos en solución alcalina, lo que no ocurre con el DNA. Al igual que el DNA, el RNA es un largo polinucleótido que puede ser bicatenario o monocatenario, lineal o circular. También puede participar en una hélice híbrida compuesta de una hebra de RNA y una hebra de DNA. Como ya se dijo, las dobles hélices de RNA-RNA y RNA-DNA tienen una conformación compacta como la forma A del DNA (véase fig. 4-4b).

A diferencia del DNA, el cual existe principalmente como una doble hélice muy larga, la mayoría del RNA celular es una hebra simple y exhibe diversas conformaciones (fig. 4-8). Las diferencias en los tamaños y las conformaciones de los distintos tipos de RNA les permiten llevar a cabo funciones específicas en la célula. Las estructuras secundarias más simples en los RNA monocatenarios están formadas por apareamiento de bases complementarias. Las "horquillas" se forman por apareamiento de bases separadas por  $\approx 5-10$  nucleótidos entre una y otra, y los "tallos y bucles", por apareamiento de bases separadas por  $>10$  a varios cientos de nucleótidos. Estos plegamientos simples pueden cooperar para formar estructuras terciarias más complicadas, una de las cuales se denomina "seudonudo".

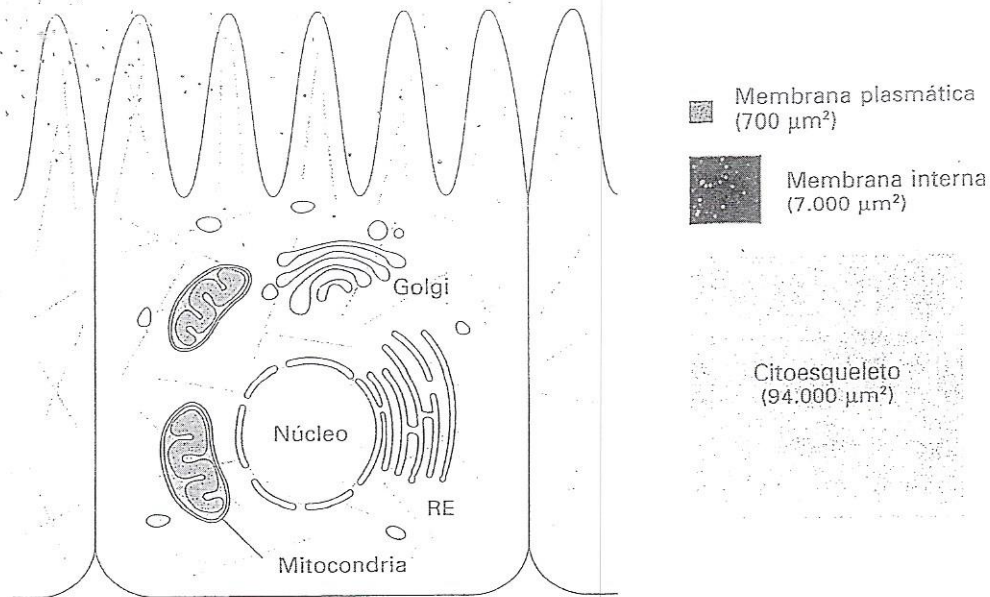
Como se verá en sus detalles más adelante, las moléculas de tRNA adoptan una arquitectura tridimensional bien defi-

nida en solución, que es crucial en la síntesis de proteínas. Las moléculas más grandes de rRNA también tienen estructuras tridimensionales locales bien definidas, con enlaces más flexibles entre ellas. También se han reconocido estructuras secundarias y terciarias en el mRNA, sobre todo cerca de los extremos de las moléculas. En consecuencia, claramente las moléculas de RNA son como las proteínas en cuanto a que poseen dominios estructurados conectados por extensiones más flexibles menos estructuradas.

Los dominios plegados de las moléculas de RNA no solo tienen una analogía estructural con las hélices  $\alpha$  y las  $\beta$  halladas en las proteínas, sino que en algunos casos también tienen capacidad catalítica. Estos RNA catalíticos son llamados ribozimas. Aunque las ribozimas generalmente suelen estar asociadas con las proteínas que estabilizan la estructura ribosómica, es el RNA el que actúa como el catalizador. Algunas ribozimas pueden catalizar la eliminación de intrones, un proceso notable en el cual se corta y elimina una secuencia interna de RNA y luego se ligan los dos cadenas resultantes. Este proceso de corte y empalme tiene lugar durante la formación de la mayoría de las moléculas funcionales de mRNA en las células eucariotas, también en eubacterias y en Archaea. Notablemente, algunos RNA realizan la *autoeliminación de intrones*, mediante la actividad catalítica residente en la secuencia que es eliminada. En el capítulo 12 se detallan los mecanismos de eliminación y autoeliminación. Como veremos más adelante en este capítulo, el rRNA desempeña un papel catalítico en la formación de enlaces peptídicos durante la síntesis de proteínas.

En este capítulo, nos centramos en las funciones del mRNA, el tRNA y el rRNA en la expresión génica. En capítulos posteriores encontraremos otros RNA, a menudo asociados con proteínas, que participan en otras funciones celulares.



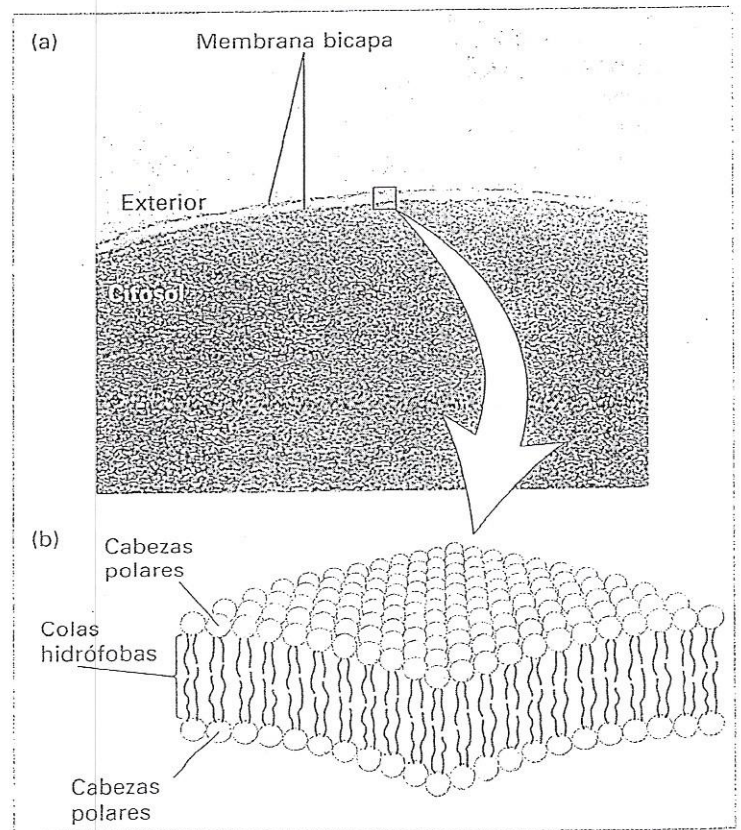


△ Fig. 5-1. Vista general esquemática de los principales componentes de la arquitectura celular eucarionte. La membrana plasmática (roja) define el exterior de la célula y controla el movimiento de las moléculas entre el citosol y el medio extracelular. Diferentes tipos de orgánulos y vesículas pequeñas encerradas dentro de sus propias membranas distintivas (negro) desempeñan funciones especiales, como la expresión génica, la producción de energía, la síntesis de membrana y el transporte intracelular. Las fibras del citoesqueleto

(verde) proveen soporte estructural para la célula y sus compartimientos internos. Las membranas internas de los orgánulos y las vesículas poseen más área superficial que la de la membrana plasmática, pero menos área que la del citoesqueleto, como se representa esquemáticamente con las cajas roja, negra y verde. La enorme área superficial del citoesqueleto le permite funcionar como un armazón sobre el cual pueden tener lugar las reacciones celulares.

membrana y en la transducción de señales al citoplasma. Más tarde consideramos la estructura general de las proteínas de membrana y cómo se pueden relacionar con diferentes membranas. La función única de cada membrana está determinada en gran medida por el conjunto de proteínas de su interior y adyacentes a ella. El tema de los compartimientos limitados por membranas continúa con una revisión de las funciones de los diversos orgánulos. Luego presentamos la estructura y la función del citoesqueleto, que está íntimamente asociado con todas las biomembranas; los cambios en la organización de esta red filamentosa afectan la estructura y la función de las membranas conectadas. En el resto del capítulo describimos los métodos comunes para aislar tipos particulares de estructuras celulares y subcelulares, y diversas técnicas microscópicas para estudiar la estructura y la función celular.

▷ Fig. 5-2. Estructura bicapa de las biomembranas. (a) Microfotografía electrónica de una sección delgada a través de la membrana de un eritrocito teñido con tetróxido de osmio. El aspecto característico de "vía férrea" de la membrana indica la presencia de dos capas polares, compatibles con la estructura bicapa de las membranas fosfolipídicas. (b) Interpretación esquemática de la bicapa fosfolipídica en la cual los grupos polares miran hacia afuera para proteger del agua a las colas hidrófobas de ácidos grasos. El efecto hidrófobo y las interacciones de van der Waals entre las colas de ácidos grasos conducen el ensamblaje de la bicapa (cap. 2). (Parte (a) cortesía de J. D. Robertson.)



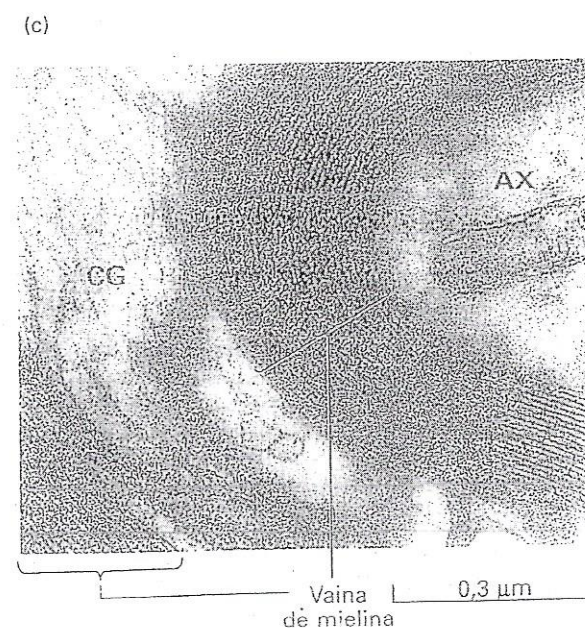
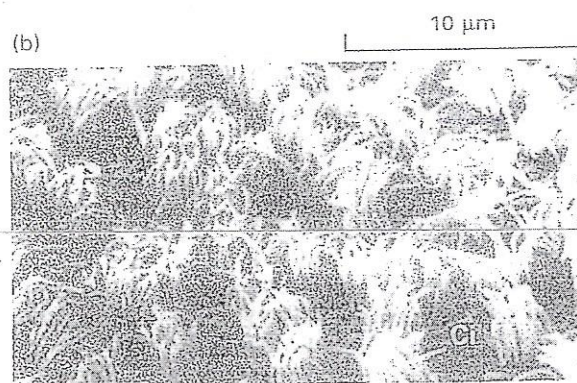
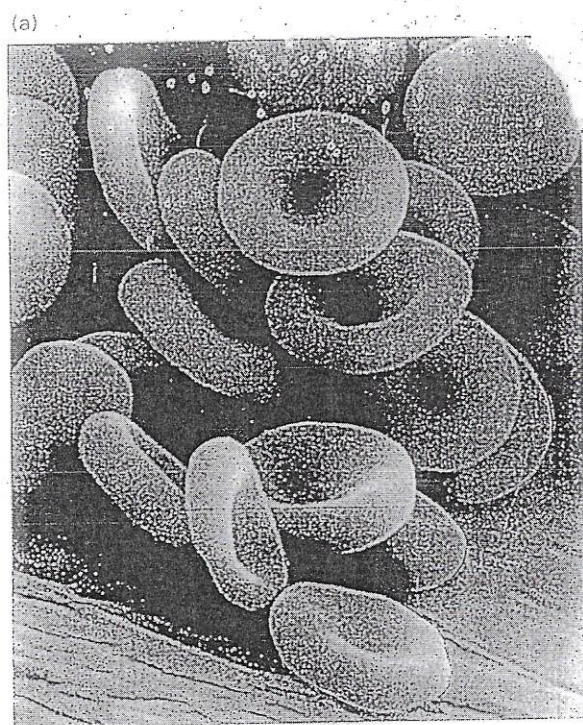


## 5.1 Biomembranas: composición lipídica y organización estructural

Los fosfolípidos presentes en las células forman espontáneamente bicapas fosfolipídicas similares a hojas, que tienen un espesor de dos moléculas. En cada capa u *hojuela*, las cadenas hidrocarbonadas de los fosfolípidos forman un núcleo hidrófobo de 3–4 nm de espesor en la mayoría de las biomembranas. La microscopia electrónica de secciones delgadas de membranas teñidas con tetróxido de osmio, que se fija fuertemente a los grupos polares de las cabezas de los fosfolípidos, revela la estructura de doble capa (fig. 5-2). Un corte transversal de todas las membranas individuales teñidas con tetróxido de osmio se parece a una vía férrea: dos líneas delgadas oscuras (los complejos de las cabezas teñidas) con un espacio uniforme claro de alrededor de 2 nm (las colas hidrófobas) entre sí.

La bicapa lipídica posee dos propiedades importantes. Primero, el núcleo hidrófobo es una barrera impermeable que evita la difusión de solutos solubles en agua (hidrófilos) a través de la membrana. Más importante aún, esta simple función de barrera está modulada por la presencia de proteínas de membrana que median el transporte de moléculas específicas a través de una bicapa que de otro modo sería impermeable. La segunda propiedad es la estabilidad. La estructura bicapa es mantenida por interacciones de van der Waals entre las cadenas de lípidos. Aunque el ambiente acuoso exterior puede variar ampliamente en fuerza iónica y pH, la bicapa tiene la fuerza para retener su arquitectura característica.

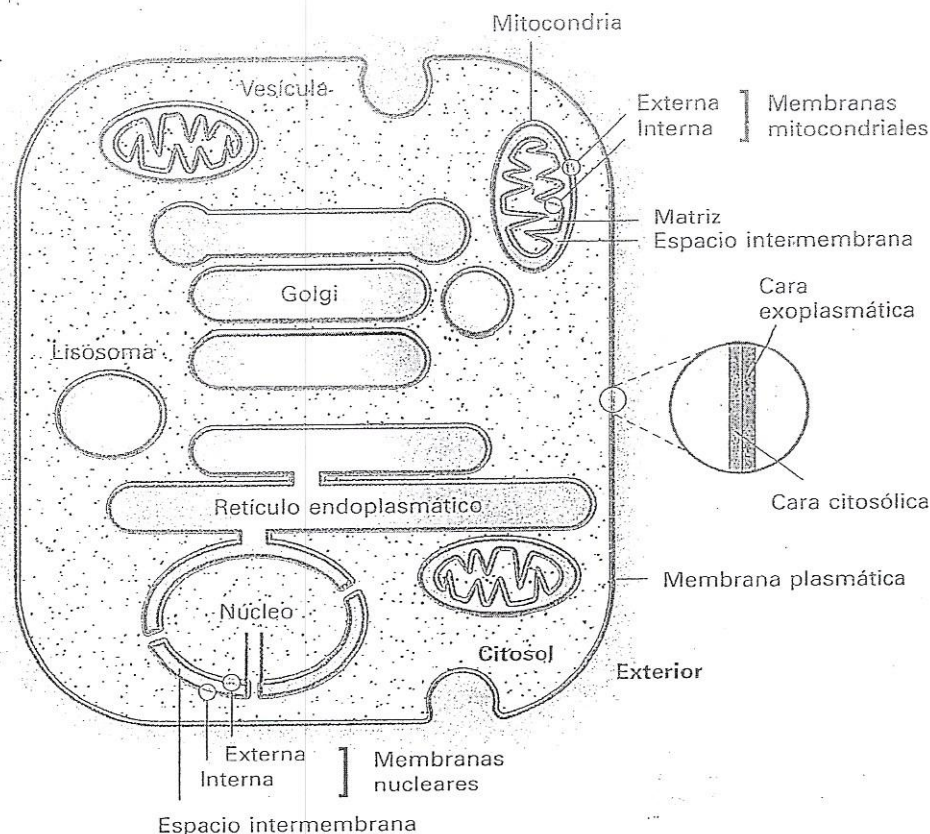
Las membranas naturales de diferentes tipos de células exhiben diversas formas que complementan la función de una célula (fig. 5-3). La superficie suave y flexible de la membrana plasmática del eritrocito le permite a la célula escurrirse a través de capilares sanguíneos angostos. Algunas células tienen una larga y estilizada extensión de la membrana plasmática, llamada cilio o flagelo, que se mueve a modo de látigo. Este movimiento provoca que los líquidos fluyan a lo largo de la superficie de una célula epitelial o espermática para nadar a través del medio. Los axones de muchas neuronas están envueltos por múltiples capas de una membrana plasmática modificada denominada vaina de mielina. Esta estructura membranosa es elaborada por una célula de soporte adyacente y facilita la conducción de impulsos nerviosos a través de lar-



► Fig. 5-3. Variaciones de las biomembranas de diferentes tipos de células. (a) Una membrana suave y flexible cubre la superficie de la célula discoide eritrocítica. (b) Penachos de cilios (Ci) se proyectan desde las células ependimarias que revisten los ventrículos cerebrales. (c) Muchos axones nerviosos están enfundados en una vaina de mielina compuesta de múltiples capas de una membrana plasmática modificada. Las capas individuales de mielina pueden verse en esta microfotografía electrónica de un corte transversal de un axón (AX). La vaina de mielina está formada por células gliales (CG) de sostén. [Partes (a) y (b) de R. G. Kessel y R. H. Kardon, 1979, *Tissues and Organs; A Text-Atlas of Scanning Electron Microscopy*, W. H. Freeman and Company. Parte (c) de P. C. Cross y K. L. Mercer, 1993, *Cell and Tissue Ultrastructure: A Functional Perspective*, W. H. Freeman and Company, p. 137.]



Fig. 5-4: Cajas de las membranas celulares. La membrana plasmática, una membrana bicapa única, encierra la célula. En esta representación muy esquemática, el citosol interno (punteado en verde) y el ambiente externo (violeta) definen las caras citosólica (rojo) y exoplasmática (negra) de la bicapa. Las vesículas y algunos orgánulos tienen una única membrana y su espacio interno acuoso (violeta) es topológicamente equivalente al exterior de la célula. Tres orgánulos —el núcleo, la mitocondria y los cloroplastos (que no se muestran)— están encerrados por dos membranas separadas por un pequeño espacio intermembrana. Las caras exoplasmáticas de las membranas interna y externa alrededor de estos orgánulos bordean el espacio intermembrana entre ellas. Por simplicidad, el interior hidrófobo de la membrana no está indicado en este diagrama.



gas distancias (cap. 7). A pesar de sus formas y funciones diversas, estas membranas y todas las otras biomembranas poseen una estructura de bicapa común.

Debido a que todas las membranas celulares encierran la totalidad de la célula o un compartimento interno, poseen una *cara interna* (la superficie orientada hacia el interior del compartimento) y una *cara externa* (la superficie orientada hacia el medio). Más comúnmente, las superficies de una membrana celular son designadas como cara citosólica y cara exoplasmática. Esta nomenclatura es útil para destacar la equivalencia topográfica de las caras en membranas diferentes, como se diagrama en la figura 5-4. Por ejemplo, la cara exoplasmática de la membrana plasmática está dirigida hacia afuera del citosol hacia el espacio extracelular o medio externo y define el límite exterior de la célula. Sin embargo, para los orgánulos y las vesículas rodeadas por una membrana única, la cara dirigida hacia afuera del citosol —la cara exoplasmática— está en el interior en contacto con un espacio acuoso equivalente al espacio extracelular. Esta correspondencia se comprende con más facilidad en las vesículas que surgen por invaginación de la membrana plasmática; este proceso da como resultado que la cara externa de la membrana plasmática se torne la cara interna de la membrana vesicular. Tres orgánulos —el núcleo, la mitocondria y los cloroplastos— están rodeados por dos membranas; la superficie exoplasmática de cada membrana enfrenta el espacio existente entre las dos membranas.

### Se pueden encontrar tres clases de lípidos en las biomembranas

Una biomembrana típica se construye a partir de fosfoglicéridos, esfingolípidos y esteroides. Las tres clases de lípidos son moléculas anfipáticas que tienen una cabeza polar (hidrófila) y una cola hidrófoba. El efecto hidrófobo y las interacciones de van der Waals, tratadas en el capítulo 2, hacen que los grupos de la cola se asocien entre sí para formar una bicapa con las cabezas orientadas hacia el agua (véase fig. 5-2). Aunque los lípidos típicos de la membrana tienen este carácter anfipático en común, difieren en sus estructuras químicas, abundancia y funciones en la membrana.

Los fosfoglicéridos, la clase de lípidos más abundantes en la mayoría de las membranas, son derivados del glicerol 3-fosfato (fig. 5-5a). Una molécula típica de fosfoglicérido consta de una cola hidrófoba compuesta de dos cadenas ácidos grasos esterificados con los dos grupos hidroxilo del glicerol fosfato y una cabeza polar unida al fosfato. Las dos cadenas de ácidos grasos pueden diferir en el número de carbonos que contienen (comúnmente 16 o 18) y su grado de saturación (0, 1 o 2 dobles enlaces). Un fosfoglicérido se clasifica de acuerdo con la naturaleza de su cabeza. En las fosfatidilcolinas —los fosfolípidos más abundantes en la membrana plasmática— las cabezas polares contienen colina, un alcohol cargado positivamente, esterificado al fosfato con



carga negativa. En otros fosfoglicéridos, una molécula que contiene OH, como la etanolamina, la serina y el derivado inositol, se une al grupo fosfato. El grupo fosfato cargado negativamente y los grupos cargados positivamente o los grupos hidroxilo en la cabeza interactúan fuertemente con el agua.

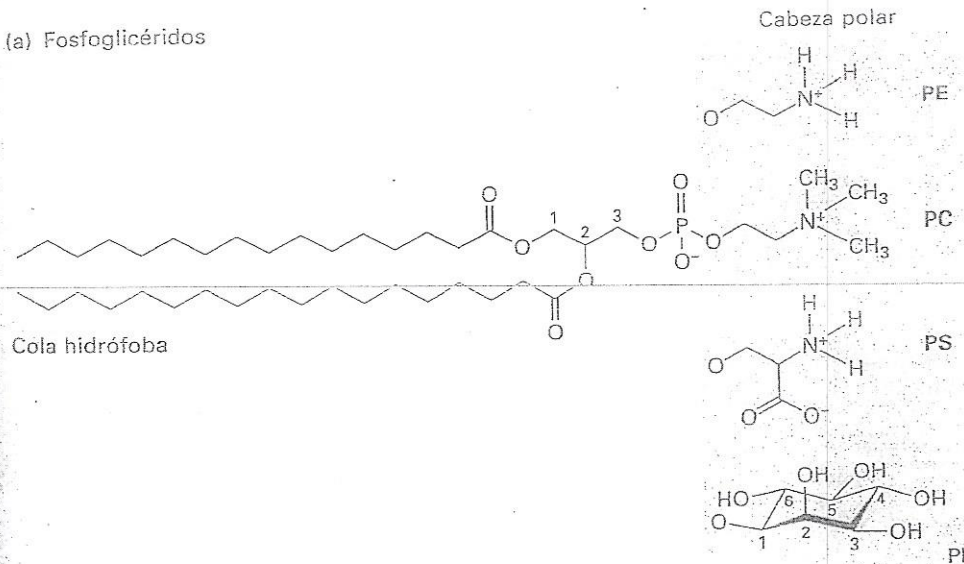
Los *plasmalógenos* son un grupo de fosfoglicéridos que contienen una cadena de ácidos grasos, unida al glicerol por un enlace éster y una larga cadena hidrocarbonada, unida al glicerol por un enlace éter (C-O-C). Estas moléculas constituyen alrededor del 20% del contenido total de fosfoglicéridos en los seres humanos. Su abundancia varía de acuerdo con los tejidos y las especies, pero es especialmente alta en el cerebro humano y en el tejido del corazón. La estabilidad química adicional de los enlaces éter en los plasmalógenos o las sutiles diferencias en sus estructuras tridimensionales comparadas con las de otros fosfoglicéridos puede tener una importancia fisiológica aún no reconocida.

Una segunda clase de lípidos de membrana es la de los esfingolípidos. Todos estos compuestos son derivados de la es-

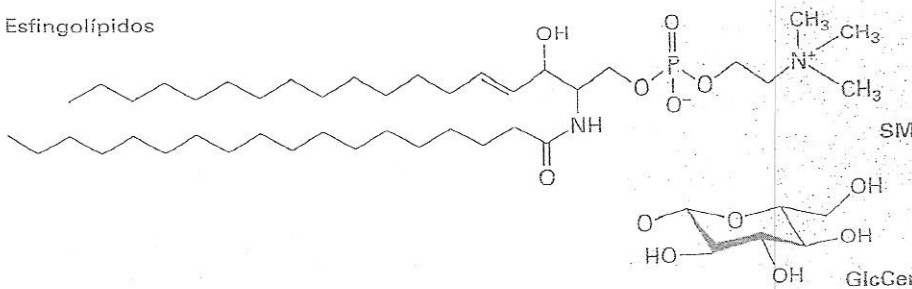
finfosina, un aminoalcohol con una larga cadena hidrocarbonada, y contienen un ácido graso de cadena larga adherido al grupo amino de la esfingosina. En el esfingolípido más abundante; la esfingomielina, la fosfocolina se fija al grupo hidroxilo terminal de la esfingosina (fig. 5-5b). La esfingomielina es, entonces, un fosfolípido, y su estructura global es bastante similar a la de la fosfatidilcolina. Otros esfingolípidos son glucolípidos anfipáticos cuyas cabezas polares son azúcares. El glucosilcerebrósido, el glucosfingolípido más simple, contiene una unidad de glucosa única ligada a la esfingosina. En los complejos glucosfingolipídicos llamados *gangliósidos*, una o dos cadenas de azúcares que contienen grupos de ácido siálico están adheridas a la esfingosina. Los glucolípidos constituyen el 2-10% del total de lípidos en las membranas plasmáticas y abundan mayoritariamente en el tejido nervioso.

El colesterol y sus derivados constituyen la tercera clase importante de lípidos de membranas, los esteroides. La estructura básica de los esteroides es de cuatro anillos hidrocarbonados. El colesterol, el principal constituyente esteroide

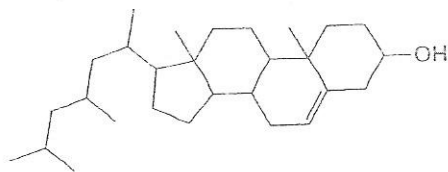
(a) Fosfoglicéridos



(b) Esfingolípidos



(c) Colesterol



◀ Fig. 5-5. Tres clases de membranas lipídicas. (a) La mayoría de los fosfoglicéridos son derivados del glicerol 3-fosfato (rojo) que contiene dos cadenas de ácidos grasos esterificadas, que constituyen la "cola" hidrófoba y una "cabeza" polar esterificada con fosfato. Los ácidos grasos pueden variar en longitud y ser saturados (sin enlaces dobles) o insaturados (uno, dos o tres enlaces dobles). En la fosfatidilcolina (PC), el grupo cabeza es la colina. También se muestran las moléculas adheridas a los grupos fosfato en otros tres fosfoglicéridos frecuentes: la fosfatidiletanolamina (PE), la fosfatidilserina (PS) y el fosfatidilinositol (PI). (b) Los esfingolípidos son derivados de la esfingosina (rojo), un aminoalcohol con una cadena hidrocarbonada larga. Diversas cadenas de ácidos grasos están conectadas a la esfingosina mediante un enlace amida. Las esfingomielinas (SM), que contienen un grupo cabeza de fosfocolina, son fosfolípidos. Otros esfingolípidos son glucolípidos en los que un único residuo de azúcar u oligosacárido ramificado está unido a la columna vertebral de esfingosina. Por ejemplo, el glucolípidio simple glucosilcerebrósido (GlcCer) tiene un grupo cabeza de glucosa. (c) Al igual que otros lípidos de membrana, el esteroide colesterol es anfipático. Su único grupo hidroxilo es equivalente al grupo cabeza polar de otros lípidos; el anillo conjugado y la cadena hidrocarbonada corta forman la cola hidrófoba. (Véase H. Sprong et al., 2001, *Nature Rev. Mol. Cell Biol.* 2:504.)



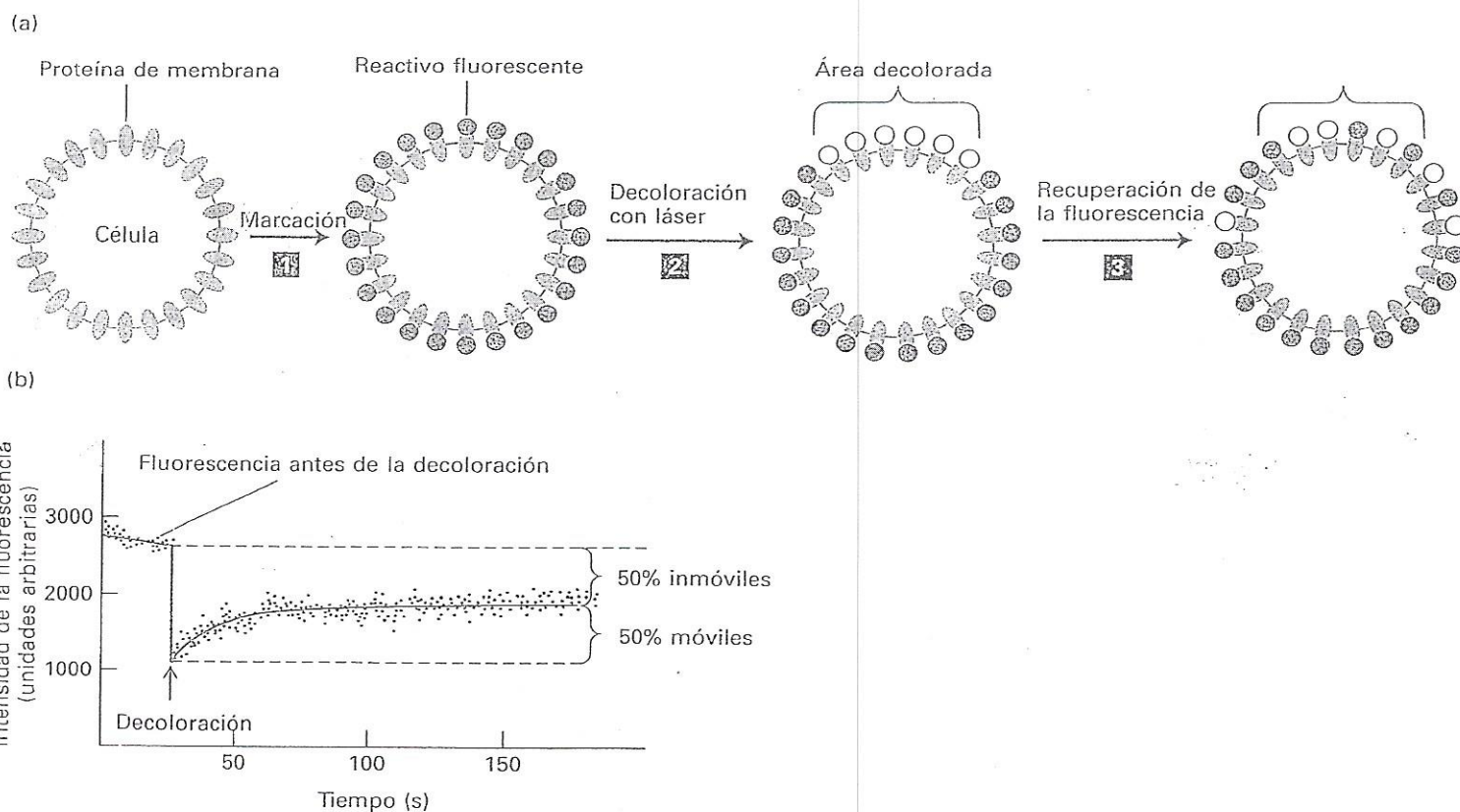
de los tejidos animales, tiene un hidroxilo en uno de los anillos (fig. 5-5c). Aunque el colesterol tiene una composición hidrocarbonada casi exclusiva, es anfipático debido a que su grupo hidroxilo puede interactuar con el agua. El colesterol es abundante sobre todo en las membranas plasmáticas de las células de los mamíferos, pero está ausente en la mayoría de las células procariontes. Hasta un 30-50% de los lípidos de las membranas plasmáticas vegetales contienen ciertos esteroides exclusivos de los vegetales.

A pH neutro, algunos fosfoglicéridos (p. ej., fosfatidilcolina y fosfatidiletanolamina) no tienen carga eléctrica neta, mientras que otros (p. ej., fosfatidilinositol y fosfatidilserina) transportan una carga neta negativa única. Sin embargo, en todos los fosfolípidos las cabezas polares pueden agruparse para formar la estructura bicapa característica. Las esfingomielinas son similares en forma a los fosfoglicéridos y pueden formar bicapas mezcladas con ellas. El colesterol y otros

esteroides son demasiado hidrófobos para formar una estructura bicapa a menos que se mezclen con fosfolípidos.

### La mayoría de los lípidos y muchas proteínas tienen movilidad lateral en las biomembranas

En el plano bidimensional de una bicapa, el movimiento térmico les permite a las moléculas lipídicas rotar libremente alrededor de sus largos ejes y difundirse lateralmente dentro de cada hojuela. Debido a que tales movimientos son laterales o rotacionales, las cadenas de ácidos grasos permanecen en el interior hidrófobo de la bicapa. Tanto en las membranas naturales como en las artificiales, una molécula lipídica típica intercambia lugares con sus vecinas en una hojuela alrededor de  $10^7$  veces por segundo y se difunde varios micrómetros por segundo a 37 °C. Esta velocidad de difusión in-



▲ FIGURA EXPERIMENTAL 5-6 La recuperación de la fluorescencia luego de los experimentos con fotodecoloración (FRAP) puede cuantificar los movimientos laterales de las proteínas y lípidos dentro de la membrana plasmática. (a) Protocolo experimental. Paso 1: Primero, se marcan las células con un reactivo fluorescente que se adhiere uniformemente a un lípido o proteína de membrana. Paso 2: Luego se enfoca una luz láser sobre un área pequeña, decolorando irreversiblemente el reactivo adherido y reduciendo así la fluorescencia en el área iluminada. Paso 3: Con el tiempo, la fluorescencia de la zona decolorada se incrementa a medida que las moléculas fluorescentes no decoloradas de la superficie se difunden hacia adentro y los decolorados se difunden hacia afuera. El grado de recuperación de la

fluorescencia en la zona decolorada es proporcional a la fracción de moléculas marcadas que son móviles en la membrana. (b) Resultados de los experimentos FRAP con células de hepatomas humanas tratadas con un anticuerpo fluorescente específico para la proteína receptora asialoglucoproteína. El hallazgo de que el 50% de la fluorescencia retornó al área decolorada indica que el 50% de las moléculas receptoras en la zona de la membrana irradiada se movieron y que el 50% se mantuvieron inmóviles. Debido a que la velocidad de recuperación de la fluorescencia es proporcional a la velocidad a la cual las moléculas marcadas se movieron dentro de la región decolorada, el coeficiente de difusión de una proteína o lípido en la membrana puede calcularse a partir de esos datos. (Véase Y. I. Henis et al., 1990, *J. Cell Biol.* 111:1409.)



dica que la viscosidad de la bicapa es 100 veces mayor que la del agua; aproximadamente la misma viscosidad del aceite de oliva. Aun cuando los lípidos se difunden más lentamente en la bicapa que en un solvente acuoso, un lípido de membrana podría difundirse toda la longitud de una célula bacteriana típica (1  $\mu\text{m}$ ) en apenas 1 segundo y toda la longitud de una célula animal en aproximadamente 20 segundos. Los desplazamientos laterales de proteínas y lípidos específicos de la membrana plasmática pueden cuantificarse por medio de una técnica denominada *recuperación de fluorescencia luego de fotodecoloración* (fluorescence recovery after photobleaching, FRAP). Con este método, descrito en la figura 5-6, puede determinarse la velocidad a la que se mueven las moléculas lipídicas o proteicas de membrana —el coeficiente de difusión— como también la proporción de moléculas que se desplazan lateralmente.

Los resultados de los estudios de FRAP con fosfolípidos y marcación fluorescente demostraron que en las membranas plasmáticas de los fibroblastos todos los fosfolípidos se mueven con libertad sobre distancias de alrededor de 0,5  $\mu\text{m}$ , pero la mayoría de ellos no pueden difundirse a través de distancias mucho mayores. Estos hallazgos sugieren que regiones de la membrana plasmática ricas en proteínas, de alrededor de 1  $\mu\text{m}$  de diámetro, separan regiones ricas en lípidos que contienen la mayor parte de los fosfolípidos de la membrana. Los fosfolípidos pueden difundirse con libertad dentro de tales regiones, pero no de una región rica en lípidos a una adyacente. Más aún, la velocidad de difusión lateral de los lípidos en la membrana plasmática es casi un orden de magnitud menor que en las bicapas fosfolipídicas: las constantes de difusión de  $10^{-8}$   $\text{cm}^2/\text{seg}$  y  $10^{-7}$   $\text{cm}^2/\text{seg}$  son características de las membranas plasmáticas y las bicapas lipídicas, respectivamente. Esta diferencia sugiere que en algunas membranas los lípidos pueden estar unidos con firmeza pero no irreversiblemente a ciertas proteínas integrales.

## La composición lipídica influye en las propiedades físicas de las membranas

Una célula típica contiene una miríada de tipos de membranas, cada una con propiedades únicas conferidas por mezcla particular de lípidos y proteínas. Los datos del cuadro 5-1 ilustran las variaciones de la composición lipídica entre diferentes biomembranas. Varios fenómenos contri-  
yen a estas diferencias. Por ejemplo, las diferencias entre membranas del retículo endoplasmático (RE) y del aparato de Golgi se explican en gran medida por el hecho de que los fosfolípidos son sintetizados en el RE, mientras que los esfingolípidos lo son en el Golgi. Como resultado, la proporción de esfingomielina, como un porcentaje del total de lípidos, es alrededor de seis veces más alta en membranas del Golgi que en las del RE. En otros casos, translocación de las membranas de un compartimiento celular a otro puede enriquecer selectivamente membranas con ciertos lípidos.

Las diferencias en la composición lipídica pueden también ser propias de la especialización funcional de la membrana. Por ejemplo, la membrana plasmática de las células epiteliales absorbentes que revisten el intestino exhibe dos regiones distintas: la superficie apical enfrenta la luz del intestino, está expuesta a condiciones externas muy variables; la superficie basolateral interactúa con otras células epiteliales con estructuras extracelulares subyacentes (véase fig. 6-5). La membrana basolateral de las células polarizadas, la proporción entre esfingolípidos, fosfoglicéridos y colesterol es 0,5:1,5:1, aproximadamente equivalente a la de la membrana plasmática de una célula no polarizada típica sujeta a poco estrés. Por el contrario, la membrana apical de las células intestinales, que están sujetas a un estrés considerable, exhibe una proporción de estos lípidos de 1:1:1. La concentración relativamente alta de esfingolípidos en esta membrana pu-

**CUADRO 5-1**

### Principales componentes lipídicos de biomembranas seleccionadas

Fuente/localización	PC	Composición (mol %)			
		PE + PS	SM	Colesterol	
Membrana plasmática (eritrocitos humanos)	21	29	21	26	
Membrana de mielina (neuronas humanas)	16	37	13	34	
Membrana plasmática ( <i>E. coli</i> )	0	85	0	0	
Membrana del retículo endoplasmático (rata)	54	26	5	7	
Membrana del Golgi (rata)	45	20	13	13	
Membrana mitocondrial interna (rata)	45	45	2	7	
Membrana mitocondrial externa (rata)	34	46	2	11	
Localización primaria en la hoja		Citosólica	Exoplasmática	Ambas	

PC: fosfatidilcolina; PE: fosfatidiletanolamina; PS: fosfatidilserina; SM: esfingomielina.

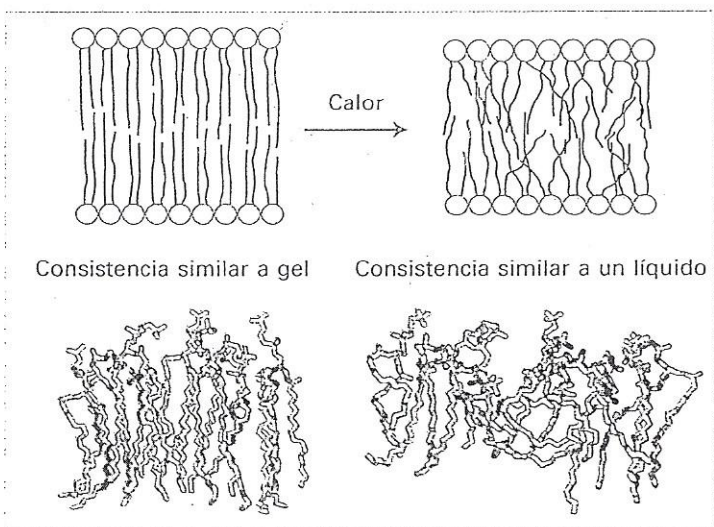
Fuente: W. Dowhan y M. Bogdanov, 2002, en D. E. Vance y J. E. Vance, eds., *Biochemistry of Lipids, Lipoproteins, and Membranes*, Elsevier.



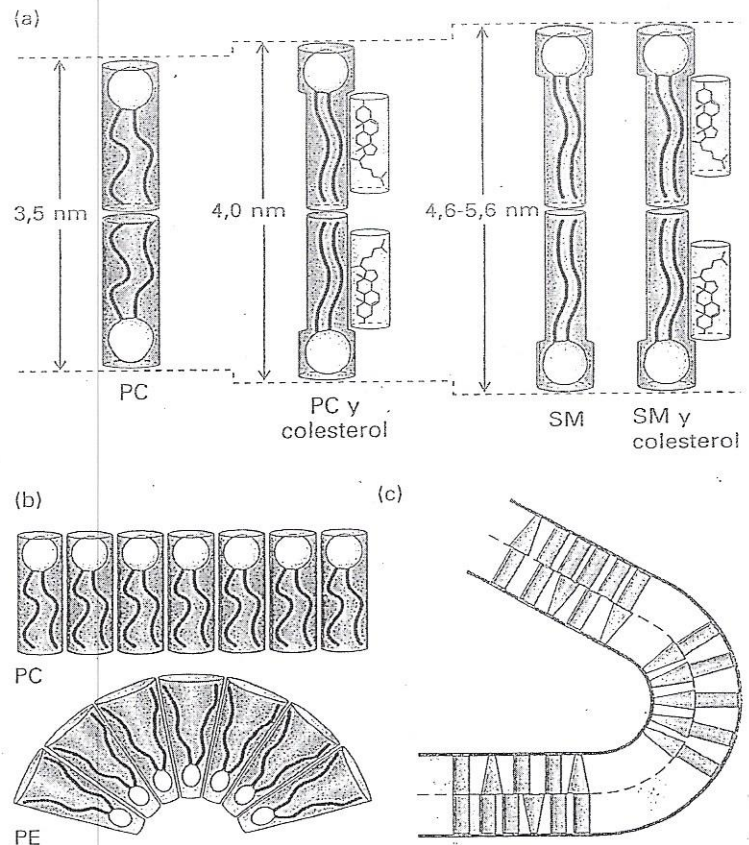
incrementar su estabilidad debido a la extensión de los puentes de hidrógeno de los grupos  $-OH$  libres de la mitad esfingosa de la molécula (véase fig. 5-5).

La capacidad de los lípidos para difundirse lateralmente en una bicapa indica que pueden comportarse como un fluido. El grado de fluidez de la bicapa depende de la composición lipídica, la estructura de las colas hidrófobas y la temperatura. Como ya se dijo, las interacciones de van der Waals y el efecto hidrófobo provocan la agregación de las colas no polares de los fosfolípidos. Las cadenas saturadas largas de acilos grasos tienden a agruparse, estrechándose firmemente entre sí hasta adquirir un estado similar al de un gel. Los fosfolípidos con cadenas de acilos grasos cortas, que tienen menos superficie de interacción, forman bicapas más fluidas. De igual forma, debido a las inflexiones de las cadenas de acilos grasos no saturadas, se forman interacciones de van der Waals menos estables y, por ende, más fluidas con otros lípidos que las de las bicapas de cadenas saturadas. Cuando se calienta una bicapa altamente ordenada tipo gel, la movilidad molecular cada vez mayor de las colas de acilos grasos hace que éstas sufran una transición a un estado más fluido y desordenado (fig. 5-7).

A temperaturas fisiológicas habituales, el interior hidrófobo de las membranas naturales suele tener baja viscosidad y consistencia líquida más que de gel. El colesterol es importante para mantener la fluidez de las membranas naturales, la cual parece esencial para el crecimiento y reproducción normal de la célula. Como ya se dijo, el colesterol no puede for-



△ Fig. 5-7. Formas de gel y fluido de la bicapa fosfolipídica. (Arriba) Representación de la transición de la forma de gel a la forma fluida. Los fosfolípidos con cadenas largas de acilos grasos saturados tienden a agruparse para formar una bicapa altamente ordenada similar a gel, en la cual existe poca superposición de las colas no polares en las dos hojuelas. El calor desordena las colas no polares e induce una transición de un gel a un fluido dentro de un espectro de temperaturas de sólo algunos grados. Mientras la cadena se desordena, la bicapa también pierde espesor. (Abajo) Modelos moleculares de las monocapas fosfolipídicas en los estados fluidos y de gel, como lo determinan los cálculos de dinámica molecular. [(Abajo) basado en H. Heller et al., 1993, *J. Phys. Chem.* 97:8343.]



△ Fig. 5-8. Efecto de la composición lipídica en el grosor y la curvatura de las bicapas. (a) Una bicapa de esfingomielina (SM) pura es más gruesa que una formada a partir de un fosfoglicérido como la fosfatidilcolina (PC). El colesterol tiene un efecto de ordenamiento lipídico sobre las bicapas de fosfoglicéridos que incrementan su grosor pero que no afecta el grosor de las bicapas de SM que son más ordenadas. (b) Los fosfolípidos, como la PC, tienen una forma cilíndrica y forman monocapas más o menos planas, mientras que los que tienen cabezas más pequeñas como la fosfatidiletanolamina (PE) tienen una forma cónica. (c) Una bicapa enriquecida con PC en la hoja externa y con PE en la cara citosólica, como en muchas membranas plasmáticas, tendría una curvatura natural. (Adaptado de H. Sprong et al., 2001, *Nature Rev. Mol. Cell Biol.* 2:504.)

mar una bicapa laminar por su cuenta. En las concentraciones halladas en las membranas naturales, el colesterol se intercala (inserta) entre los fosfolípidos. El colesterol restringe los movimientos aleatorios de las cabezas de los fosfolípidos, en la superficie externa de las hojuelas, pero su efecto sobre el movimiento de las colas fosfolipídicas largas depende de la concentración. A concentraciones habituales de colesterol, las interacciones del anillo esteroide con las colas hidrófobas largas de los fosfolípidos tienden a inmovilizar estos lípidos y por ende a disminuir la fluidez de las biomembranas. Sin embargo, a bajas concentraciones de colesterol, el anillo esteroide separa y dispersa las colas fosfolipídicas, lo que provoca que las regiones internas de la membrana se tornen ligeramente más fluidas.

La composición lipídica de una bicapa también influye en su espesor, que a su vez puede desempeñar un papel en la localización de una proteína en una membrana en particular.



- El área total de las membranas internas excede por mucho al de la membrana plasmática.
- La bicapa fosfolipídica, la unidad estructural básica de todas las biomembranas, es una lámina lipídica bidimensional con caras hidrófilas y un núcleo hidrófobo, que es impermeable a las moléculas e iones solubles en agua (véase fig. 5-2).
- Ciertas proteínas presentes en las biomembranas las hacen selectivamente permeables a moléculas e iones solubles en agua.
- Los principales componentes lipídicos de las biomembranas son fosfoglicéridos, esfingolípidos y esteroides (véase fig. 5-5).
- La mayoría de los lípidos y muchas proteínas de las biomembranas tienen movilidad lateral.
- Las distintas membranas celulares varían en la composición lipídica (véase cuadro 5-1). Los fosfolípidos y los esfingolípidos se distribuyen asimétricamente en las dos hojuelas de la bicapa, mientras que el colesterol se distribuye en forma medianamente equitativa en ambas hojuelas.
- Las biomembranas naturales suelen tener una consistencia similar a un fluido. En general, la fluidez de la membrana es atenuada por los esfingolípidos y el colesterol e intensificada por los fosfoglicéridos. La composición lipídica de una membrana también influye en su grosor y curvatura (véase fig. 5-8).
- Los "rafts" lipídicos son microdominios que contienen colesterol, esfingolípidos y ciertas proteínas de membrana que se forman en el plano de la bicapa. Estos agregados son sitios para la señalización a través de la membrana plasmática.

## 5.2 Biomembranas: componentes proteicos y funciones básicas

Las proteínas de membrana se definen por su localización en la superficie de una bicapa fosfolipídica o en el interior de ella. Aunque cada membrana biológica posee la misma estructura de bicapa, las proteínas asociadas con una membrana en particular son responsables de sus actividades distintivas. La densidad y la dotación de las proteínas asociadas con biomembranas varían según el tipo de célula y la ubicación subcelular. Por ejemplo, la membrana mitocondrial interna tiene un 76% de proteína; la membrana de mielina tiene sólo un 18%. El alto contenido fosfolipídico de la mielina le permite aislar eléctricamente a una célula nerviosa de su entorno. La importancia de las proteínas de membrana se sugiere a partir del hallazgo de que cerca de un tercio de todos los genes de levadura codifican proteínas de membrana. La relativa abundancia de genes para las proteínas de membrana es aún mayor en los organismos multicelulares, en los cuales las proteínas de membrana tienen funciones adicionales en la adhesión celular.

La bicapa lipídica presenta un ambiente hidrófobo bidimensional apropiado para las proteínas de membrana. Algunas proteínas están enterradas en la bicapa rica en lípidos; otras están asociadas con la hojuela exoplasmática o citosólica de la bicapa. Los dominios proteicos de la superficie extracelular de

la membrana plasmática suelen unirse a otras moléculas, incluidas las proteínas externas de señalización, los iones, metabolitos pequeños (p. ej., glucosa, ácidos grasos), y células de adhesión de otras células o del ambiente externo. Los dominios dentro de la membrana plasmática, sobre los que forman canales y poros, mueven moléculas dentro y fuera de la célula. Los dominios que se extienden a lo largo de la cara citosólica de la membrana plasmática tienen un abanico de funciones, desde el anclaje de proteínas citoesqueléticas a la membrana hasta desencadenar la señalización de vías intracelulares.

En muchos casos puede predecirse la función de una proteína de membrana y la topología de su cadena polipeptídica en la membrana sobre la base de su homología con otras proteínas bien caracterizadas. En esta sección examinamos los aspectos estructurales característicos de las proteínas de membrana y algunas de sus funciones básicas. En varios capítulos siguientes se presenta una caracterización más completa de la estructura y función de diversos tipos de proteínas de membrana; en los capítulos 16 y 17 se tratan la síntesis y el procesamiento de este grupo grande y diverso.

### Las proteínas interactúan con las membranas de tres maneras diferentes

Las proteínas de membrana se pueden clasificar en tres categorías —integrales, ancladas por lípidos y periféricas— sobre la base de la naturaleza de las interacciones entre la proteína y la membrana (fig. 5-11).

Las proteínas integrales de membrana, también denominadas *proteínas transmembrana*, atraviesan una bicapa fosfolipídica y se componen de tres segmentos. Los dominios citosólicos y exoplasmáticos tienen superficies exteriores hidrófilas que interactúan con las soluciones acuosas en las caras citosólica y exoplasmática de la membrana. Estos dominios se asemejan a otras proteínas solubles en agua en su composición de aminoácidos y estructura. Por el contrario, el dominio de 3 nm de grosor que atraviesa la membrana tiene muchos aminoácidos hidrófobos cuyas cadenas laterales se proyectan hacia afuera e interactúan con el núcleo hidrófobo de la bicapa fosfolipídica. En todas las proteínas transmembrana examinadas hasta la fecha, los dominios que abarcan la membrana constan de una o más hélices  $\alpha$  o de múltiples cadenas  $\beta$ . Además, la mayoría de las proteínas transmembrana están glucosiladas con un azúcar ramificado unido a una o varias cadenas laterales de aminoácidos. Estas cadenas de azúcares se localizan sólo en los dominios exoplasmáticos.

Las proteínas de membrana ancladas a lípidos se unen a la membrana de forma covalente a una o más moléculas lipídicas. La cadena carbonada hidrófoba del lípido al que se adhieren está insertada en una hojuela y ancla la proteína a la membrana. La cadena polipeptídica en sí misma no entra en la bicapa fosfolipídica.

Las proteínas periféricas de membrana no interactúan directamente con el núcleo hidrófobo de la bicapa fosfolipídica. En cambio, suelen unirse a la membrana de manera indirecta mediante interacciones con proteínas integrales de membrana o directamente mediante interacciones con las cabezas de los lípidos. Las proteínas periféricas se localizan en la cara citosólica o en la cara exoplasmática de la membrana.

Además de estas proteínas, vinculadas estrechamente con la bicapa, los filamentos citoesqueléticos se asocian con la membrana en forma más laxa con la cara citosólica, casi siempre